

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 — N° 159

Travail du Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Lyon
(Professeur G. FLORENCE)
du Service de Dermatologie et Syphiligraphie de l'Antiquaille
(Professeur Agrégé GATÉ)
et du Service de Dermatologie et Syphiligraphie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes
(Médecin Commandant SABY Médecin Capitaine HENRION)

**TRAITEMENT
DE LA BLENNORRAGIE MASCULINE
PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDES
APPLICATIONS A L'ARMÉE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henry CHEYNEL

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Troupes Coloniales*

Né le 10 Février 1916, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOD

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

**TRAITEMENT
DE LA BLENNORRAGIE MASCULINE
PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552411_0069

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 — N° 159

Travail du Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Lyon
(Professeur G. FLORENCE)
du Service de Dermatologie et Syphiligraphie de l'Antiquaille
(Professeur Agrégé GATÉ)
et du Service de Dermatologie et Syphiligraphie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes
(Médecin Commandant SABY Médecin Capitaine HENRION)

TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE MASCULINE PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDES APPLICATIONS A L'ARMÉE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henry CHEYNEL

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Troupes Coloniales*

Né le 10 Février 1916, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD,, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements		PATEL.
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique ..		BONNET.
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique		LEPINE (J.).
Clinique Oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique urologique		COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		COURMONT.
Chimie biologique et médicale		J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		MANCEAU.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN.
Anatomie pathologique		CORDIER.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN.
Médecine légale		SANTY.
Hygiène		ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie		Etienne MARTIN.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX.
		LEULIER.
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUULT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSEL	JOSSERAND	



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. FLORENCE, *président* ; PONTHUS, *assesseur* ;
GATÉ et SÉDALLIAN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE, A MON PERE

Leur amour sans borne, leur tendresse de tous les instants, m'ont fourni le meilleur des encouragements. Je leur dédie ce travail, faible témoignage de ma gratitude et de ma respectueuse affection, en reconnaissance infinie de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MES FRERES

A mon Oncle le Docteur Henry CHEYNEL
Médecin lieutenant-colonel des troupes coloniales (C. R.)
Officier de la Légion d'Honneur

C'est à son exemple que j'ai
choisi la carrière au seuil de la-
quelle je me trouve aujourd'hui :
qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de mon affectueuse re-
connaissance.

A TOUS LES MIENS

TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE MASCULINE PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

AVANT-PROPOS

Le traitement de la blennorragie masculine, par les dérivés organiques du soufre a donné lieu, pendant ces dernières années, à de nombreuses discussions. Nous avons eu l'occasion d'assister à la naissance de cette nouvelle thérapeutique au cours des mois que nous avons passés dans le service de dermatologie et syphiligraphie de M. le Médecin Commandant Saby, à l'hôpital militaire Desgenettes. Nous avons ainsi pu suivre jour par jour, les progrès de cette méthode et les discussions qu'elle souleva, certains auteurs prétendant que cette thérapeutique est inefficace, d'autres hésitant à soumettre leurs malades à une chimiothérapie exclusive par suite des accidents observés et préférant s'adresser à une méthode mixte (sulfamide + lavages), d'autres, enfin, très optimistes, fondant sur les dérivés organiques du soufre un magnifique espoir. Diverses méthodes, divers dérivés sulfamidés, diverses posologies furent ainsi expérimentés. Des congrès eurent lieu pour permettre aux auteurs de comparer leurs travaux, d'élaborer

des conclusions, en un mot de faire le point. C'est alors que M. le Médecin Commandant Saby nous proposa d'entreprendre l'étude de la chimiothérapie anti-gonococcique par les dérivés sulfamidés. Son départ de Lyon ne nous a pas permis de profiter plus longtemps de ses conseils et de ses encouragements. Au cours de ce travail, nous avons toujours essayé de nous montrer digne de sa confiance ; nous espérons ne pas le décevoir et le prions de trouver ici, l'expression de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.

Désireux d'apporter une confirmation expérimentale à nos études cliniques, nous sommes entrés au laboratoire de chimie-biologique où M. le Professeur Florence voulut bien nous réserver un accueil empreint de la plus délicate bienveillance. Il accepta d'être notre guide dans les complexes problèmes spectrophotométriques que nous allions aborder et fut pour nous un conseiller indulgent pour nos premiers pas dans l'expérimentation. Nous sommes fier de compter parmi ses élèves et lui gardons une profonde reconnaissance pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée et l'honneur qu'il nous fait de présider notre jury de thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le faible hommage de notre profond respect et de notre vive admiration.

Depuis quatre années nous fréquentons le service de dermatologie et syphiligraphie de l'Antiquaille : nous y avons toujours trouvé cette atmosphère de sympathie qui en fait un des services les plus attachants des hôpitaux lyonnais. M. le Professeur agrégé

Gaté, par la sollicitude dont il entoure ses malades et la simplicité de ses relations avec ses élèves est pour ceux qui l'approchent le « patron » aimé dont la grande expérience, la clarté et la précision de l'enseignement laissent à l'étudiant une marque dont on peut être fier. Il a bien voulu, au cours de cette dernière année, mettre à notre disposition les importantes statistiques de son service et nous accorder les plus grandes facilités pour nos recherches. Nous tenons à l'assurer de notre respectueuse reconnaissance pour l'aide bienveillante qu'il nous a donnée et l'hommage qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

M. le Professeur Ponthus et M. le Professeur agrégé Sédaillan ont accepté de faire partie de notre jury de thèse : qu'ils en soient très vivement remerciés.

Nous assurons de notre réelle gratitude M. le Médecin Capitaine Henrion, médecin des hôpitaux militaires, qui nous a toujours très aimablement reçu dans son service, M. le Médecin Capitaine Duval et M. le Médecin Capitaine Durand, dont l'aide précieuse ne nous a jamais fait défaut.

M. le Docteur J. Pellerat a été pour nous, dans le service de dermatologie et syphiligraphie de l'Antiquaille, un aide indulgent et un guide précieux. Nous l'assurons de notre entière gratitude et de notre respectueux attachement.

Nous voulons aussi remercier notre camarade de promotion, le docteur Paul Toussaint, qui nous a permis, grâce à sa collaboration éclairée, de mener à bien notre étude spectrographique.

Nous avons eu la grande joie et la consolation de sentir autour de nous quelques vrais amis et une bonne et franche camaraderie. Notre souvenir très vif va plus particulièrement à notre camarade le docteur André Carayon qui a été pour nous, pendant cinq années, le compagnon sincère des heures de gaieté et de tristesse.

Qu'il nous soit permis d'adresser à nos maîtres des hôpitaux civils et militaires, à nos professeurs de la Faculté et à nos chefs de l'Ecole du Service de Santé Militaire, nos hommages respectueux.

INTRODUCTION ET PLAN

« La blennorragie reste une maladie
« si répandue, parce que les diverses
« thérapeutiques que nous possédons
« actuellement ne donnent de guérison
« qu'après un temps trop long pour
« éviter sa transmission. La valeur
« d'une thérapeutique de la blennora-
« gie sera donc en fonction inverse
« du temps de guérison. »

(VAN DE SYPE, 1935.)

Au cours des cinquante dernières années la chimie a prêté à la médecine une aide telle que la thérapeutique dispose actuellement de médicaments énergiques et d'action certaine.

C'est un chapitre particulier de la chimiothérapie anti-infectieuse que nous nous sommes proposés d'aborder en étudiant l'action des dérivés soufrés dans la blennorragie.

En 1935, Gerhardt Domagk révélait le pouvoir anti-streptococcique du chlorydrate de sulfamido-chrysoïdine.

En 1936, Linser obtenait avec ce même produit la guérison d'un cas de septicémie gonococcique et, par la suite, étendait avec succès ce traitement à des blennorragies.

Depuis cette date, quatre années à peine se sont écoulées et des corps nouveaux, dérivés organiques du soufre, ont été en grand nombre mis au point et expérimentés dans l'infection gonococcique, de nombreuses publications venant chaque jour apporter à la statistique de la chimiothérapie de la blennorrhagie des chiffres variables mais toujours intéressants de succès obtenus avec différentes techniques.

Le but de ce travail est d'étudier les résultats les plus intéressants publiés par les différents auteurs depuis l'introduction des dérivés sulfamidés dans le traitement de la blennorrhagie masculine et de les rapprocher de ceux obtenus à Lyon dans les services de dermato-vénéréologie de l'Antiquaille et de l'hôpital militaire Desgenettes.

Nous avons d'autre part poursuivi au laboratoire de chimie de la Faculté de Lyon, une série d'études spectrographiques de l'ultra-filtrat du sérum de sujets traités par les dérivés sulfamidés.

Nous avons enfin étudié le problème de la blennorrhagie dans l'armée et l'intérêt que présente la chimiothérapie sulfamidée en milieu militaire.

Nous avons divisé ce travail en cinq parties :

I. — HISTORIQUE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE.

II. — LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS.

III. — EXPÉRIMENTATION CLINIQUE.

a) *Les résultats obtenus avec le 1.162 F :*

1° Chimiothérapie exclusive ;

2° Chimiothérapie avec lavages.

- b) *Les résultats obtenus avec le 1.399 F.*
- c) *Les résultats obtenus avec le 693.*
- d) *Incidents et accidents observés avec le 1.162 F et le 1.399 F.*
- e) *Incidents et accidents observés avec le 693.*

IV. — ETUDE SPECTROGRAPHIQUE DE L'ULTRA-FILTRAT
DU SÉRUM AU COURS DE LA THÉRAPEUTIQUE
SULFAMIDÉE.

V. — COMMENTAIRES.

VI. — INTÉRÊT DE LA QUESTION EN MILIEU MILITAIRE.

- 1° *Le traitement de la blennorrhagie dans l'armée avant la découverte des dérivés sulfamidés ;*
- 2° *Evolution de la question après la découverte de Domagk.*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

De tout temps la blennorrhagie semble avoir été connue. Aussi loin qu'il est permis de remonter à travers les siècles, on retrouve dans des écrits, où souvent d'intéressantes considérations se mêlent à des descriptions cliniques fantaisistes et des conseils thérapeutiques surprenants, la trace de cette maladie à laquelle Moïse, dans le livre du Lévitique, donnait le nom de « fluxum feminis ».

Nous n'entreprendrons pas ici l'étude historique de la blennorrhagie depuis sa première mention dans le papyrus d'Ebers, datant de Sésostris, jusqu'à nos jours. Notre but est simplement de rechercher le point de départ de la chimiothérapie antigonococcique.

Sans doute pourrait-on admettre avec Millian que l'introduction du santal et du copahu dans le traitement de la blennorrhagie marque le premier pas de la chimiothérapie antigonococcique et, dans ce cas, il faudrait remonter jusqu'à Mésué (x^e siècle) qui le premier employa les balsamiques « Sed hic est magis

conveniens ad verrucas virgæ, et eradicat eas squilla linatos cum oleo et gumma pini ». Mais en réalité la chimiothérapie ne s'est véritablement développée que pendant ces cinquante dernières années. « Science de l'antiseptie interne », selon Ehrlich, elle a pour but de découvrir des substances à action *parasiticide in vivo et spécifiques* de certains états infectieux (infections à streptocoques, à méningocoques, etc.), contre lesquels l'on était autrefois le plus souvent désarmé. A la découverte succède l'expérimentation en laboratoire, puis les essais cliniques. La thérapeutique s'enrichit alors de corps chimiques susceptibles de constituer une médication énergique vis-à-vis de certains germes, soit par suite d'un pouvoir microbicide direct, soit par suite d'une modification du terrain, le seuil toxique pour l'organisme parasité devant être aussi éloigné que possible du seuil toxique pour le parasite.

C'est à Duhot que revient le mérite d'avoir le premier pensé à traiter chimiquement la blennorragie. En 1912, cet auteur avait remarqué que des syphilitiques en cours de traitement par le *néo-salvarsan* et atteints en même temps de blennorragie, traitée par les méthodes classiques, guérissaient beaucoup plus vite de cette dernière affection que de simples blennorragiques. Peu après, Janet utilisa cette médication dans le même but et dès les premières observations la méthode parut intéressante autant par les résultats obtenus que par la simplicité de cette nouvelle technique qui permettait sinon de suspendre les lavages fastidieux et prolongés, du moins d'en

diminuer le nombre en leur substituant des injections intraveineuses. A l'emploi du néo-salvarsan succéda bientôt celui du *sulfarsénol*. Cependant des résultats contradictoires et souvent décevants, des accidents de divers ordres empêchèrent à cette chimiothérapie par les arsenicaux de se généraliser et orientèrent les auteurs vers d'autres recherches.

C'est ainsi que le professeur Cajo de San Salvador essaya des injections de *méthylphénolsérum*, mélange de sérum d'animal, riche en protéines et globulines, et de bleu de méthylène.

Dans les complications de la blennorrhagie, Bouveyron préconisa l'emploi des *sels mercuriels*, le professeur Tausard celui des *sels d'argent* (injections intraveineuses de collargol à 40 %).

D'autres auteurs expérimentèrent les injections intraveineuses d'*hexaméthylène tétramine*. Mais la diversité des corps employés est une preuve même de la faiblesse des résultats. Et il faut arriver jusqu'au *mercurochrome* et aux *sels d'acridine* pour trouver des expérimentations beaucoup plus intéressantes. En utilisant le mercurochrome, Young a obtenu, par voie intraveineuse, 75 % de bons résultats. Motz l'essaya avec succès en injections urétrales. Dès les premiers essais les composés d'acridine marquaient sur les précédents corps utilisés une supériorité très nette. Expérimentés tout d'abord par Benda, Ehrlich, Browning, Gulbrausen et Kenneway dans diverses infections (méningites, trypanosomiasés, etc.), ils ne furent essayés qu'en 1920 par Bruck comme antigonococciques.

Walter Haupt, en 1921, Arthur Pincohn, en 1922, continuèrent les essais et publièrent d'intéressants résultats. En France, Jausion essaya le premier l'acridinothérapie dans la blennorragie. Cinq à vingt injections intraveineuses de 5 cc. de solution de gonacrine (à 2 %) lui permettaient d'obtenir 90 % de résultats. De nombreux travaux continuèrent cette série d'expérimentations : nous citerons ceux de Clara et Lebeuf dans la blennorragie féminine, de Buscke et Læwenstein, etc. Cette thérapeutique n'est pas exempte d'incidents (coup de soleil acridinique par exemple) et même d'accidents (atteintes rénales et hépatiques), cependant les progrès étaient incontestables.

En 1936, Lachlau a publié les résultats obtenus en traitant dix cas de salpingite aiguë par le *thio-sulfate de calcium* (à 10 %) en injections intraveineuses. Dans huit de ces cas, la guérison est survenue en douze jours.

La *chrysothérapie* fut expérimentée par Tortat dans le traitement des annexites. Cet auteur remarqua une sédation des douleurs dès les premières injections et de bons résultats souvent même dans des cas qui paraissaient relever directement de la chirurgie.

Tels étaient donc jusqu'en 1935 les corps employés dans le traitement de la blennorragie avec des résultats divers, lorsqu'à cette date une découverte allemande vint apporter à la chimiothérapie anti-infectieuse un essor nouveau et dès lors de multiples expérimentations étaient entreprises dans cette nouvelle voie.

Le 15 février 1935, Gerhard Domagk publie une série de résultats obtenus en traitant l'infection streptococcique de la souris par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, corps découvert trois ans auparavant par Mietch et Klarer. Des travaux de Domagk naît alors une chimiothérapie nouvelle qui, en moins de trois ans, s'est étendue à de multiples infections. De nombreux auteurs se mettent à l'étude et parmi eux, Fourneau, Levaditi et Vaisman. J. Tréfouel, D. Bovet et F. Nitti préparent et expérimentent une série de dérivés qui, quelle que soit leur différence chimique, agissent tous sur les streptocoques. L'on recherche alors le groupement actif commun à tous ces corps et les moyens de l'extraire. Dans le laboratoire de M. Fourneau, les travaux se poursuivent et bientôt J. Tréfouel et ses collaborateurs peuvent conclure que *l'amino-phénylsulfamide* ou 1.162 F est l'agent actif dans la thérapeutique par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. D'après ces auteurs les différents dérivés azoïques se couperaient en libérant la partie commune de leur molécule, c'est-à-dire le 1.162 F. Cette hypothèse semble confirmée par les faits : non seulement le 1.162 F. possède « in vivo » la même action que les azoïques les plus puissants, mais encore, alors que ceux-ci sont sans action « in vitro », il a un pouvoir bactéricide expérimental très net. D'autre part, on peut mettre en évidence la présence de l'aminobenzène sulfamide dans les urines et le sang d'animaux traités au chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

Parallèlement à ces études d'autres travaux sont

poursuivis en Allemagne, où Linser expérimente la sulfamido-chrysoïdine dans un cas de septicémie gonococcique ; en Amérique, où Buttle, Gray et Stephenson introduisent l'aminobenzène sulfamide dans le traitement des streptococcies et de diverses autres infections expérimentales. Proom publie en janvier 1937 les résultats de cette nouvelle médication lui permet d'obtenir dans les méningococcies de la souris. Les études cliniques viennent alors confirmer ces constatations de laboratoire. D'autres auteurs, se basant sur les rapports biologiques existant entre le méningocoque et le gonocoque, ont l'idée d'expérimenter les dérivés sulfamidés dans la blennorragie. Et c'est ainsi qu'en Amérique, Dees et Colston, Herrold, Reuter, et qu'en France P. Durel ouvrent à la thérapeutique sulfamidée un champ d'expériences nouveau, dans lequel, dès les premiers essais, elle se révélait particulièrement intéressante. Mais alors que les résultats des auteurs américains ne concernent que la blennorragie masculine, P. Durel étendait rapidement le para-amino-phénylsulfamide à la gonococcie féminine où il obtenait des résultats encourageants.

D'autres recherches étaient entreprises (Goissedet, Despoids, Gailliot et Mayer) pour mettre au point des dérivés nouveaux du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, conservant sous des formes différentes des propriétés anti-microbiennes semblables, tout en étant presque dépourvus de toxicité. Actuellement, un grand nombre de ces corps ont été découverts et expérimentés. Ils constituent la classe des dérivés sulfamidés.

CHAPITRE II

LES DERIVES SULFAMIDES

L' amino-benzène-sulfamide

Corps blanc, de saveur amère, qui a reçu suivant les auteurs de nombreuses dénominations : para-amino-phényl-sulfamide, para-amino-benzène-sulfamide, sulfamide, sulfanilamide, sulfonilamide, amido-sulfamide, 1.162 F, etc...

Le para-amino-phényl-sulfamide se rencontre dans l'organisme à la suite de l'absorption de sulfamido-chrysoïdine. Selon Tréfouel et ses collaborateurs, la molécule de sulfamido-chrysoïdine se couperait en libérant le 1.162 F d'une part et d'autre part un agent sensibilisateur : le triaminobenzène.

La formule du para-amino-benzène sulfamide est la suivante :



Ce corps constitue la base de nombreuses spécialités : septoplax, prontosil album, antistreptine, néococcyll, ambéside, lysococcine, sulfanilamide, etc...

Durel a étudié pour le 1.162 F diverses posologies. Après avoir donné au cours de ses premières expérimentations jusqu'à 6 grammes par jour, il soumit ses malades aux doses suivantes :

4 grammes par jour pendant une semaine.

3 grammes par jour pendant la deuxième semaine.

1 semaine d'arrêt.

1 traitement de sécurité ou cure de consolidation de 4 à 5 jours.

Par la suite, il préconisa une posologie moyenne de 3 grammes par jour pendant une semaine, puis 2 grammes par jour la deuxième semaine.

On divise les dérivés sulfamidés en deux groupes :

A. -- Les dérivés azoïques

On appelle dérivés azoïques des corps colorants contenant dans leur molécule une fonction azoïque représentée par le chromophore $— N = N —$, c'est-à-dire la liaison directe par deux valences de deux atomes d'azote. C'est ce chromophore qui, d'après certains auteurs, donnerait leur pouvoir microbicide aux corps qui le contiennent.

Les principales substances étudiées de ce groupe sont les suivantes :

1° LE CHLORHYDRATE DE SULFAMIDO CHRYSOÏDINE.

Poudre de couleur rouge vif à laquelle les Allemands ont donné le nom de Prontosil.

2° LE RUBIAZOL.

Dérivé carboxylé du précédent et préparé en France par A. Girard.

3° LE PRONTOSIL S OU RUBIAZOL B.

Ce corps très soluble dans l'eau présente, de ce fait, l'intérêt d'être utilisable en injection.

B. -- Les dérivés non azoïques

Les dérivés non azoïques sont des composés sulfamidés incolores. Les plus simples de ces dérivés sont obtenus par combinaison de l'amino-benzène sulfamide avec les aldéhydes. Ils constituent le groupe des bases de Schiff.

Parmi ces substances, certaines ont particulièrement retenu l'attention :

1° LA SEPTAZINE OU 46 R. P.

Préparée par Goissedet-Despoids-Gailliot et Mayer.

2° LA SOLUSEPTAZINE OU 40 R. P.

Poudre blanche très soluble dans l'eau et utilisée en injections sous-cutanées et intraveineuses.

3° L'ULIRON OU D. B. 90.

Fait partie du groupe des disulfamides. Mis au point par Klarer et Mietsch.

4° LE DI (PARA-ACÉTYL-AMINO-PHÉNYL) SULFONE OU 1.399 F.

Fait partie du groupe des sulfones. Sa synthèse a été faite la première fois par Fromm et Wittmann. On l'obtient par acétylation du 1.358 F ou di (para-amino-phényl) sulfone.



Poudre cristalline, fondant à 282°, peu soluble dans l'eau (0.01 %).

Ce corps est préparé en spécialité sous le nom de Rodilone.

De nombreux autres corps ont été étudiés. Ils se rattachent à différentes classes chimiques : les nitrophénylsulfamides, les sulfoxydes, les sulfures, etc. Leur expérimentation clinique n'a pas donné de résultats suffisamment constants et encourageants pour que leur emploi se généralise.

Telles sont les différentes substances chimiques dont la chimiothérapie s'est enrichie à la suite de la découverte de Domagk. La plupart ont été essayées dans la blennorragie mais avec des succès divers. Trois dérivés sulfamidés ont jusqu'ici donné des résultats si intéressants qu'ils se sont mis au premier plan de la thérapeutique antigonococcique :

le 1.162 F, le 1.399 F, le corps 693.

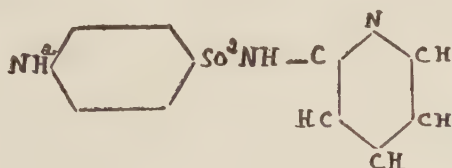
Nous avons déjà étudié le 1.162 F et le 1.399 F.

LE 693 OU α (PARA-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDO) PYRIDINE.

Alors que les premiers dérivés sulfamidés (moins toxiques que le noyau para-amino-phényl-sulfamide, expériences de Goissedet, Despoids, Gailliot, Mayer, et Halpern) étaient obtenus en substituant la fonction amine libre par diverses chaînes carbonées septazine, soluseptazine), le 693 a été obtenu en partant de l'acide para-amino-benzène-sulfonique. Il dérive non de l'ammoniaque, mais d'amines organiques (amino-pyridine en particulier).

Le 693 a été isolé par Ewins et Philips.

Il correspond à la formule suivante obtenue en remplaçant une molécule d'hydrogène du para-amino-phényl-sulfamide par la base pyridine C_5H_5N que Jausion, Pecker et Lenègre avaient introduit en 1928 dans la thérapeutique antigonococcique.



Au point de vue physique le corps 693 est une poudre blanche, légèrement teintée de jaune verdâtre. Son point de fusion est à 190° .

Il est préparé en spécialité sous le nom de Dagénan (comprimés dosés à 0 gr. 50).

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION CLINIQUE

A. -- LES RESULTATS OBTENUS AVEC LE 1162 F

1° Chimiothérapie sans lavage

Au cours de leurs premiers essais Dees et Colston ont utilisé la posologie suivante :

4 gr. 80 par jour pendant 2 jours;

3 gr. 60 par jour pendant 3 jours;

2 gr. 40 par jour pendant 4 à 8 jours.

Leur statistique porte sur 47 cas d'infection gonococcique du tractus génito-urinaire.

8 échecs :

5 fois simple amélioration des symptômes subjectifs;

3 échecs complets.

36 succès : disparition du gonocoque en moins de 5 jours.

3 succès relatifs (avec récédive par arrêt du traitement. Une reprise de la médication eut raison de l'écoulement).

Herrold ne dépassa pas la dose de 2 gr. 40 par jour dans les urétrites aiguës et a obtenu avec

cette posologie faible la guérison en 23 jours en moyenne. Il traita les urétrites chroniques avec 2 gr. 70 par jour et a noté de cette façon 10 guérisons sur 12 cas traités, en 7 à 21 jours.

Tant avec la posologie de Dees et Colston a obtenu l'arrêt de l'écoulement :

3 fois après 1 jour de traitement

1	—	3	—	—
3	—	4	—	—
1	—	5	—	—
2	—	6	—	—
2	—	7	—	—
1	—	8	—	—
1	—	9	—	—

Orr a utilisé une dose initiale de 4 gr. 80 pendant 4 jours, suivie de 2 gr. 40 pendant 4 jours, puis 1 gr. 20 pendant une semaine. 104 cas traités : 91 guérisons.

6 fois en 1 jour

15	—	2	—
25	—	3	—
14	—	4	—
8	—	5	—
25	—	6 à 15 jours	

Durel a étudié 3 posologies pour le 1.162 F. La posologie forte (5 gr. par jour) lui a donné de beaux succès, mais occasionné aussi quelques accidents. La posologie faible (4 gr. par jour pendant une semaine, 3 gr. par jour pendant la deuxième semai-

ne, 4 jours de repos, cure de consolidation de 3 gr. par jour pendant 10 jours) lui ont permis d'obtenir les résultats suivants dans 100 urétrites aiguës ou sub-aiguës :

- 66 guérisons en moins de 3 semaines;
- 19 guérisons moyennes en 6 semaines;
- 15 résultats médiocres ou nuls;
- une seule complication à signaler : une orchépididymite.

Dans 33 urétrites prolongées :

- 18 bons résultats;
- 12 résultats moyens;
- 3 échecs.

Dans la blennorragie féminine, Girard. Durel et Gallix ont utilisé une posologie nouvelle qui, par suite des bons résultats qu'elle provoqua, fut étendue à la blennorragie masculine (3 gr. par jour pendant une semaine, 2 gr. par jour la deuxième semaine).

Sur 46 cas de cervicites à gonocoques :

- 31 guérisons;
- 9 cas discutables;
- 6 résultats nuls.

Ferrabouc, Henrion et Goulène ont publié une statistique portant sur :

- 19 blennorragies de 1 mois :
 - 17 guérisons (en 2 à 20 jours);
 - 2 échecs.
- 12 blennorragies de plus de 1 mois :
 - 10 guérisons (en 6 à 28 jours);
 - 2 échecs.
- 13 blennorragies de 2 mois :

8 guérisons (en moins de 20 jours);

2 échecs;

3 persistances d'écoulement agnokokkique.

Palazzoli et Bovet ont obtenu sur 9 cas traités par le 1.162 F seul :

5 guérisons entre 6 à 16 jours;

4 guérisons entre 21 à 44 jours.

Pautrier et Laugier ont traité par la chimiothérapie sans lavages :

3 urétrites aiguës antérieures :

guérison en 15 jours - 15 jours - trois semaines;

5 urétrites aiguës totales :

2 guérisons en 15 jours;

1 guérison en 3 semaines;

1 guérison en 2 mois;

1 échec.

2 urétrites chroniques :

guérison en 6 semaines.

4 oohiépididymites :

guérison en 6 à 8 jours.

J. Lacassagne a traité 17 malades par le 1.162 F à l'exclusion de soins locaux :

10 succès en 10 à 15 jours;

7 échecs.

Favre, Michel et Chanial ont soumis au traitement exclusif :

7 urétrites aiguës récentes :

5 succès;

2 échecs.

4 urétrites anciennes :

3 succès;

1 échec.

1 prostatite ancienne :

1 succès.

7 orchites aiguës : 7 succès.

1 arthrite à gonocoque (arrêt de l'écoulement urétral pas d'amélioration de l'arthrite).

Dans une deuxième statistique Favre, Michel, Charnial et Lugand publient les résultats qu'ils ont obtenus au cours de l'année 1938 par la chimiothérapie sans lavage (1.162 F).

35 urétrites aiguës récentes :

12 guérisons (36 % de succès).

16 urétrites anciennes :

33 % de succès.

11 orchépididymites :

3 beaux succès;

3 succès moins rapides;

5 échecs.

2 prostatites aiguës :

1 succès;

1 échec.

1 blennorragie ancienne :

1 échec (folliculite péri-urétrale).

2 arthrites gonococciques :

1 succès;

1 échec.

Michel a traité 11 blennorragies par le 1.162 F sans lavage (3 gr. par jour pendant 14 jours) :

7 succès; 4 échecs.

Dans le service de dermato-vénéréologie de l'Antiquaille M. le Professeur agrégé Gaté et le Docteur Cuilleret ont traité 31 blennorragies par le para-

amino-phényl-sulfamide exclusivement et ont transmis à la « Conférence de chimiothérapie de la blennorragie » qui s'est tenue à Paris le 21 mars 1939, les résultats suivants :

24 guérisons complètes;

3 échecs;

4 demi-échecs.

Dans une deuxième statistique MM. Gaté, Cuilleret, Pellerat et Peissel ont rapporté les résultats obtenus de mars 1938 à mars 1939 dans 62 cas de blennorragies traitées par le 1.162 F per os : 52 % de guérisons.

A l'hôpital militaire Desgenettes, M. le Médecin-Commandant J. Saby et ses collaborateurs, MM. Blan et Rouvier ont utilisé le 1.162 F dans 40 cas de blennorragies masculines. Pour la plupart il s'agissait d'urétrites aiguës vues dans les premiers jours. Trois seulement étaient compliquées d'épididymite. Trois autres enfin étaient déjà anciennes. La posologie utilisée était celle préconisée par Durel. Les tests de guérison exigés étaient l'arrêt de l'écoulement, et la limpidité des urines sans filaments, les auteurs ayant remarqué que la persistance d'un filament muqueux ou ne contenant que quelques polynucléaires sans gonocoques était souvent suivi de la réapparition de l'écoulement. Les cas considérés comme guéris furent revus un mois après et dans tous la guérison fut confirmée.

40 cas traités par le 1.162 F seul = 13 succès + 27 échecs.

— Dans 13 cas (dont 2 épидидymites) la guérison fut obtenue en 5 à 23 jours.

— Dans 27 cas aucune amélioration ne s'étant produite au bout de 15 jours, des lavages urétraux furent associés à la médication sulfamidée.

Le para-amino-phényl-sulfamide per os, à l'exclusion de soins locaux, a donc permis d'obtenir à l'hôpital militaire 33 % de succès.

2° Chimiothérapie avec lavages

Pautrier et Laugier ont soumis au traitement mixte (1.162 F et lavages) :

7 urétrites aiguës antérieures :

2 succès, 8 et 15 jours (1.162 F+argyrol);

5 succès en 15 jours à 2 mois (1.162 F+grands lavages).

5 urétrites aiguës totales :

3 succès en 15 jours à 1 mois (1.162 F+grands lavages);

2 succès en 1 mois et 2 mois (1.162 F+argyrol).

3 urétrites chroniques :

2 succès en 3 mois et 15 jours (1.162 F+argyrol);

1 succès en 1 mois (1.162 F+grands lavages).

Palazzoli et D. Bovet ont obtenu sur 17 cas traités par le para-amino-phényl-sulfamide associé aux lavages :

13 guérisons entre 6 à 18 jours;

4 guérisons entre 21 et 34 jours.

Coumel a dressé au service de dermatologie du Val-de-Grâce une statistique portant sur 72 cas trai-

tés par des doses moyennes (3 gr. de 1.162 F par jour pendant 7 jours, puis 2 gr. par jour la deuxième semaine) associées à des lavages.

a) 35 urétrites de moins de 7 jours :

35 guérisons :

14 en moins de 30 jours;

7 entre 30 et 45 jours;

7 entre 45 et 60 jours;

7 cas d'écoulement persistant.

La disparition des gonocoques a été constatée :

6 fois en 5 jours;

14 fois en 10 jours;

8 fois en 15 jours.

b) 14 urétrites de plus de 7 jours et de moins de 2 mois :

14 guérisons :

4 en moins de 30 jours;

3 en moins de 40 jours;

6 en moins de 60 jours;

1 en plus de 2 mois.

La disparition des gonocoques a été constatée :

7 fois entre 5 et 10 jours;

6 fois entre 10 et 15 jours;

1 fois écoulement gonococcique persistant.

c) 5 urétrites chroniques gonococciques :

Les malades ne tirèrent aucun bénéfice de la médication sulfamidée.

d) 8 orchépididymites :

5 guérisons en moins de 30 jours + 3 échecs.

En conclusion, l'auteur préconise l'emploi de doses fortes et constate que les résultats les meilleurs s'observent avec la chimiothérapie pure.

Guérin, Servantie et Destombes ont associé le 1.162 F (à la dose de 3 gr. maximum par jour) à des lavages dans :

25 blennoragies aiguës :

20 succès;

5 échecs.

et le 1.162 F à des instillations de nitrate dans :

13 blennoragies chroniques :

12 guérisons;

1 échec.

Durel compare les résultats qu'il a obtenus avec la chimiothérapie pure à ceux que lui ont donné 1.162 + grands lavages et conclut que, bien que n'excluant pas les soins locaux, cette deuxième méthode reste d'un intérêt considérable parce « qu'elle réduit dans 80 % des cas le traitement de l'urétrite à moins de 3 semaines ». Il a enregistré avec une posologie de 2 gr. à 2 gr. 50 pendant 10 à 14 jours associée à des lavages :

Dans 29 cas d'urétrites aiguës :

19 beaux résultats;

6 résultats de qualité moyenne;

4 résultats nuls.

Dans 13 urétrites anciennes :

5 bons résultats en moins de 3 semaines;

4 bons résultats entre la 3^e et la 4^e semaine;

4 résultats médiocres.

MM. Gaté et Cuilleret ont associé les lavages à

la sulfanilamide dans 15 cas et obtenu par cette méthode :

11 guérisons complètes;

4 échecs.

Saby et ses collaborateurs ont obtenu par la méthode mixte 8 guérisons dans des cas que 15 jours de médication sulfamidée exclusive n'avaient pu améliorer. L'ensemble du traitement dura au total 3 à 4 semaines.

B. -- LES RESULTATS OBTENUS AVEC LE 1399 F

Heitz, Boyer, Tréfouel et Nitti ont essayé le di (para-acétyl-amino-phényl) sulfone dans plusieurs cas de blennorragies :

a) urétrites aiguës :

— Chimiothérapie exclusive (3 gr. par jour pendant 10 à 15 jours) : 20 cas traités :

10 guérisons en moins de 15 jours;

10 échecs.

— Méthode mixte (lavages au permanganate + 2 gr. par jour pendant 10 jours) : 30 cas traités :

24 guérisons en 8 à 15 jours;

4 guérisons en 3 semaines;

2 guérisons en plus de 1 mois.

b) urétrites prolongées (2 gr. par jour) :

11 cas traités :

10 guérisons en 8 jours sans lavage ;

1 guérison avec lavage.

Pautrier et Laugier ont traité 3 urétrites totales compliquées d'arthrite gonococcique par le 1.399 F. Dans deux cas les phénomènes douloureux et la température cédèrent complètement en 3 jours. En 4 jours l'arthrite disparut définitivement; quant à l'urétrite elle cessa peu de temps après. Le troisième cas ne fut pas amélioré par la thérapeutique sulfamidée.

Dans une deuxième statistique publiée en mars 1939, les auteurs rapportent les résultats qu'ils ont obtenus avec le 1.399 depuis mars 1938, en utilisant, suivant les cas, soit la posologie de Durel (3 gr. par jour pendant 7 jours, puis 2 gr. par jour pendant 7 jours), soit la posologie dégressive de Palazzoli et Bovet (2 gr. le 1^{er} jour, 1 gr. le 2^e, 0 gr. 50 pendant 8 jours). 45 malades traités :

a) 33 urétrites aiguës ou subaiguës :

21 succès + 12 échecs.

Dans 7 cas gonocoques et goutte disparurent en 2 à 6 jours; dans 13 cas gonocoques et goutte disparurent en 7 à 13 jours; dans 1 cas gonocoques et goutte disparurent en 23 jours.

b) 2 urétrites chroniques :

goutte et gonocoques disparurent en 4 et 14 jours.

c) 5 ochiépидidymites :

4 succès en 6 à 13 jours;

1 échec.

d) 2 prostatites :

2 succès en 8 et 10 jours.

e) 1 arthrite :

guérie en 15 jours.

Palazzoli et Bovet ont soumis 15 blennoragies à la médication par le 1.399 F exclusivement, aux doses de 3 gr. par jour pendant 5 jours, puis 2 gr. par jour pendant 5 à 10 jours :

10 guérisons entre 6 à 20 jours;

5 guérisons entre 30 à 40 jours.

Dans 17 cas des doses plus fortes furent associées à des lavages :

11 guérisons en 14 jours (et parfois moins);

6 guérisons entre 21 et 43 jours.

Dans 46 cas on utilisa des doses faibles (2 gr. par jour) :

38 guérisons entre 7 et 16 jours;

7 guérisons entre 21 et 36 jours.

19 malades reçurent 2 gr. le 1^{er} jour, 1 gr. 50 le 2^e et 1 gr. jusqu'à guérison :

15 guérisons entre 9 et 16 jours;

4 guérisons au-delà de 21 jours.

A doses très faibles (2 gr. pendant 1 jour, 1 gr. pendant 1 jour, 0 gr. 50 par la suite : au total 7 à 8 gr., 12 à 14 gr. au maximum) les résultats suivants furent enregistrés :

64 cas traités :

52 guérisons en 10 à 20 jours;

12 guérisons en plus de 20 jours.

Les auteurs concluent en constatant la supériorité de la méthode mixte.

Turon donne 3 gr. pendant 4 jours, puis 1 gr. 50 pendant 6 jours, en association avec des lavages au permanganate.

20 urétrites aiguës :

- 14 guérisons en 14 jours;
- 4 guérisons en 15 à 30 jours;
- 2 améliorations.

5 urétrites sub-aiguës :

- guérison en moins de 15 jours.

Cambassédès rapporte dans sa thèse 117 observations de blennoragies traitées par le 1.399 F et les grands lavages. Les malades furent classés en 3 groupes recevant soit 4 gr., soit 3 gr., soit 2 gr. par jour. D'après Cambassédès :

- à doses égales, le 1.399 F est moins toxique que le 1.162 F;
- la méthode mixte donne des résultats supérieurs à ceux que permet d'obtenir la chimiothérapie exclusive;
- la proportion des guérisons cliniques dues au traitement « 1.399 + grands lavages » est de :
 - 66 % en moins de 7 jours;
 - 94 % en moins de 23 jours.
- Il y a intérêt de frapper fort au début, quitte à diminuer par la suite la dose d'attaque.

A l'Antiquaille et à l'Hôpital Desgenettes nous n'avons relevé que peu d'observations de blennoragies traitées par le 1.399 F. En effet, chez les premiers sujets soumis à cette médication se déclarèrent (et particulièrement à l'hôpital militaire) des ictères qui imposèrent l'arrêt de la médication. Par la suite, l'usage du 1.399 F fut complètement abandonné.

C. -- LES RESULTATS OBTENUS AVEC LE 693

1° Dans la littérature

Avant d'être introduit dans la thérapeutique anti-gonococcique l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine fut appliqué au traitement de diverses affections dans lesquelles il se montra particulièrement actif : staphylococcies, streptococcies, pneumococcies, méningococcies, etc. Ce n'est qu'en mai 1938 qu'une publication de V. E. Llyod, D. Erskine et A. G. Johnson dans le « Lancet » attirait l'attention sur l'intérêt que pouvait présenter le 693 dans le traitement de la blennorragie. Ces auteurs rapportaient les premiers résultats qu'ils venaient d'obtenir en utilisant ce corps nouveau per os en association avec les soins locaux classiques. Leur intéressante statistique permettait de fonder sur cette thérapeutique nouvelle, un magnifique espoir.

36 malades avaient reçu chaque jour 3 gr. de produit. Des grands lavages au permanganate de potasse (1/8.000) étaient prescrits conjointement. Cette technique aboutit aux résultats suivants :

10 incidents (éruptions, troubles gastro-intestinaux, etc.);

16 succès : 11 en deux jours; 5 en plus de 5 jours;

7 guérisons, 3 échecs, chez des sujets rebelles au 1.162 F.

En France, P. Durel étudia l'un des premiers le corps 693. Le but de ses recherches fut d'établir

si l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine, au contraire des substances précédemment étudiées et d'un maniement délicat, était assez actif et assez peu toxique pour être employé sans danger à l'exclusion des soins locaux.

D'après ces travaux, trois posologies sont à retenir :

Posologie I (posologie faible)

3 grammes (6 comprimés) par jour, pendant 2 jours

2 — (4 —) — — 2 —

1 — (2 —) — — 2 —

0,50 — (1 —) — — 2 —

soit au total 13 gr. en 8 jours.

Posologie II (posologie moyenne)

3 grammes (6 comprimés) par jour, pendant 3 jours

2 — (4 —) — — 3 —

1 — (2 —) — — 3 —

soit au total 18 gr. en 9 jours.

Pososologie III (posologie forte)

4 grammes (8 comprimés) par jour, pendant 2 jours

3 — (6 —) — — 2 —

2 — (4 —) — — 2 —

1 — (2 —) — — 2 —

soit au total 20 gr. en 8 jours.

Les premiers essais de Durel portèrent sur 23 malades :

— 18 urétrites aiguës (dont le début remontait de 1 à 8 jours) réparties en :

10 blennorragies antérieures ;

8 blennorragies totales :

Disparition de la goutte :

11 cas : en 2 à 4 jours ;

5 cas : en 5 à 8 jours ;

2 cas rebelles (16 à 23 jours).

Disparition des gonocoques :

12 cas : en 2 à 4 jours ;

4 cas : en 5 à 7 jours ;

1 cas : en 10 jours ;

1 échec : 29 jours.

— 2 cas d'urétrite prolongée : goutte et gonocoques disparurent en moins de 4 jours.

— 2 blennorragies rebelles aux sulfamides (l'une à l'association soluseptazine-1.162 F, l'autre à la médication par le 1.162 F et les grands lavages) se terminèrent par la guérison lorsque le 693 fut employé.

— 1 cas de blennorragie de 2 canaux para-urétraux (non amélioré par les instillations) :

disparition des gonocoques en 3 jours ;

disparition de l'écoulement en 6 jours.

Dans toutes ces observations, l'épreuve de la bière, du coït protégé, la spermoculture et, dans 10 cas, la gono-réaction vinrent confirmer la guérison définitive.

Cette première statistique devait par la suite s'enrichir de résultats nouveaux :

— Sur 56 urétrites aiguës traitées par le 693 (posologie II ou moyenne)

Durel obtenait :

53 guérisons en 5 à 20 jours;

3 échecs.

— 10 blennorragies prolongées réparties en :

8 urétrites : 7 succès + 1 échec;

2 orchépididymites : 1 succès + 1 échec.

Le 6 août 1938, F. J. T. Bowie publiait dans « The British medical Journal » un rapport sur l'utilisation de l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine. L'auteur relatait les résultats obtenus en traitant 31 infections gonococciques par le 693 et réparties en :

27 urétrites antérieures aiguës;

3 urétrites avec prostatite;

1 ophtalmie chez une femme.

— 6 de ces cas, traités antérieurement par les lavages, les vaccins ou les sulfamides, n'avaient tiré aucun bénéfice de ces thérapeutiques. Avec le 693, la disparition des gonocoques se produisit :

en 2 jours dans 5 cas;

en 3 jours dans 1 cas.

— Dans 23 cas d'urétrite antérieure et 1 cas de prostatite (non encore traités) le gonocoque ne fut plus retrouvé :

après 1 jour dans 6 cas;

après 2 jours dans 10 cas;

après 3 jours dans 6 cas ;

après 8 jours dans 1 cas.

Diverses posologies furent utilisées :

— Chez 23 malades on donna 3 gr. par jour pendant 4 à 7 jours, puis 1 gr. 50 pendant le même nombre de jours;

— Dans 7 cas on commença par une dose de 1 gr. 50 et cette posologie initiale faible amena 5 fois la disparition du gonocoque en 2 jours, 1 fois en 8 jours, 1 fois il y eut persistance au 17^e jour.

— La dose totale utilisée par Bowie variait donc de 14 à 42 gr.

— L'auteur préconisait enfin la posologie suivante :

1^{er} jour, 4 gr.; 2^e et 3^e jour, 3 gr.; du 4^e au 7^e 1 gr. 50.

A. Michie et Webster rapportent quelques jours après, deux observations d'ophtalmie gonococcique traitées par l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine. Le premier cas, rebelle à 15 jours de traitement par le nitrate d'argent, l'acide borique et l'atropine, fut amélioré en 3 jours par le 693 (0 gr. 25 deux fois par jour) et guéri en 7 jours. Pour le deuxième, on associa aux lavages à l'acide borique le 693 per os et dès le lendemain, la suppuration cessait : la guérison complète était obtenue en 3 jours.

D'après l'expérience antérieure des auteurs, le traitement classique au nitrate d'argent, acide borique et atropine exigeait une moyenne de 49 jours pour provoquer la disparition des gonocoques.

Coumel, Goulène, Pignet et Perrin ont expérimenté au Val-de-Grâce, le 693 dans 49 cas de blennorragies et obtenu par cette médication :

35 succès en 10 jours (parmi lesquels 6 cas rebelles au 1.162 F).

10 succès incomplets (persistance de la goutte avec flore associée, guérison obtenue avec l'oxycyanure de mercure).

4 échecs.

En mars 1939, Coumel, Paitre et Pignet publiaient une nouvelle statistique portant sur 141 cas traités par le 693 avec la posologie II de Durel.

109 succès, soit 77,3 % :

72 guérisons en 20 jours			
25	—	25	—
12	—	30	—

32 échecs.

En 3 à 6 jours, le gonocoque disparaît de l'écoulement.

Au neuvième jour on assèche le canal resté humide par du santal.

La persistance du gonocoque au sixième jour a toujours abouti à un échec.

Des échecs se sont le plus souvent produits dans le traitement des complications : 1 orchépididymite, 1 cystite, 2 cas de douleurs rhumatoïdes.

Il y a enfin lieu de noter que les durées de traitement rapportées plus haut comprennent 8 jours exigés comme test de guérison.

Les auteurs estiment que le 693 remplit les conditions exigées par Heitz, Boyer à l'égard de la chimiothérapie :

- action stérilisante totale ;
- guérison dans un délai de 3 semaines ;
- médication compatible avec une existence normale.

A. Vernes, M. Palazzoli et R. Giard ont consacré un article aux résultats enregistrés à l'Institut Prophylactique depuis juillet 1938 dans le traitement de la blennorrhagie par le 693.

La médication a été utilisée à l'exclusion de soins locaux à la posologie dégressive suivante :

3 gr. (6 comprimés) pendant 2 jours (1 comprimé toutes les 2 heures).

2 gr. (4 comprimés) pendant 2 jours (1 comprimé toutes les 3 heures).

1 gr. (2 comprimés) pendant 2 jours (1 comprimé le matin, 1 le soir).

Si la guérison n'était pas acquise au sixième jour, la thérapeutique était continuée à la dose de 1 gr. par jour.

Les auteurs ont obtenu par cette méthode plus de 80 % de guérisons en moins de 15 jours, le plus souvent en 6 jours.

Dans les deux tiers des cas considérés les urines s'éclaircirent en 24 heures, dans le troisième tiers, en 48 heures.

La disparition de la sécrétion se produisait au bout d'un jour, celle des gonocoques en 24 à 48 heures.

Pautrier et Laugier ont utilisé le 693 seul à la posologie III de Durel chez 42 malades.

— 40 urétrites aiguës (21 antérieures et 19 totales).

35 fois (disparition de la goutte en 1 à 6 jours).
(disparition du gonocoque en 1 à 6 jours).

2 fois (disparition de la goutte en 2 à 3 jours).
(disparition du gonocoque en 8 à 14 jours).

3 échecs.

— 2 urétrites subaiguës :

1 succès (disparition simultanée de la goutte
et du gonocoque en 1 jour).

1 échec.

Parmi ces malades on relève :

2 orchépididymites (guérison en 6 jours).

1 arthrite du genou et du cou-de-pied (guérison en
6 jours).

1 arthrite de l'épaule (guérison en 6 jours).

6 prostatites (dans 4 cas, guérison en 8 jours).

(dans 1 cas, guérison en 10 jours).

(dans 1 cas, guérison en 13 jours).

1 cystite (guérison en 3 jours).

1 conjonctivite du nourrisson (rebelle au 1399 F et
guérie en 2 jours).

Pautrier et Laugier ont d'autre part traité par le
693 sodé injectable (solution à 25 %) 3 malades :

— 1 urétrite totale avec orchépididymite :

693 sodé par voie intraveineuse (disparition de
la goutte et du gonocoque en 2 jours, rétro-
cession de l'orchépididymite en 8 jours).

— 1 urétrite totale :

693 sodé par voie intraveineuse (disparition de
la goutte en 6 jours, disparition du gonocoque
en 2 jours).

— 1 urétrite avec orchépididymite :

693 sodé par voie intramusculaire (disparition de la goutte en 2 jours, disparition du gonocoque en 4 jours, rétrocession de l'orchépididymite en 8 jours).

Les auteurs insistent en terminant sur les beaux résultats que le 693 leur a permis d'obtenir à l'exclusion de soins locaux.

Favre, Michel, Chanial et Lugand ont publié 60 observations de malades traités par le 693.

32 urétrites aiguës :

29 guérisons (90 % de succès).

14 urétrites anciennes :

83 % de succès.

11 orchépididymites : 11 succès.

1 blennorragie ancienne :

(rebelle au 1.162 F et aux lavages).

2 arthrites gonococciques :

1 succès + 1 échec.

2° Résultats recueillis au service de dermato-syphiligraphie de l'Antiquaille

Au service de dermato-vénérologie de l'Antiquaille, M. le Professeur agrégé Gaté et ses collaborateurs, MM. Cuilleret, Pellerat et Peissel ont expérimenté le 693 dans un grand nombre de blennorragies et ont ainsi pu dresser une importante statistique publiée à la Conférence de la chimiothérapie de la blennorragie masculine de mars 1939.

131 malades ont été traités par le 693 per os à l'exclusion de soins locaux. Si l'on en excepte 13

malades qui ont été perdus de vue, ce qui rabaisse à 118 le nombre des sujets traités, la guérison a été obtenue dans 94 % des cas. L'on a en effet noté : 110 guérisons plus 8 échecs.

Les malades pouvaient se répartir en :

74 urétrites antérieures :

54 traitées au 693 seul.

20 rebelles aux lavages (10 cas).

au 1.162 F (8 cas).

aux lavages + 1.162 F (2 cas).

26 urétrites totales non compliquées :

10 traitées au 693 seul.

10 rebelles aux lavages (9 cas).

au 1.162 F (1 cas).

10 urétrites compliquées :

4 urétrites avec orchépididymite.

1 avec fistule urétrale.

3 urétrites avec prostatite et cystite.

2 urétrites avec mono-arthrite.

POSOLOGIE.

Au début de l'expérimentation on utilisa la posologie III de Durel. Mais par la suite c'est à une posologie plus faible que l'on s'adressa. Les malades étaient vus le matin et recevaient le premier jour : 1 gr. 50 à 2 grammes ; le deuxième jour, 4 grammes ; le troisième et le quatrième jour, 3 grammes ; le cinquième et le sixième jour, 2 grammes. La dose totale était donc de 15 gr. 50 à 16 grammes en 6 jours. Deux principes présidaient au choix de cette posologie :

Dose d'attaque massive ;
Posologie dégressive.

Les comprimés étaient pris dans de l'eau pure ou de l'eau minérale alcaline dans laquelle on les faisait dissoudre. On recommandait de plus aux malades de réserver l'un des comprimés de la dose journalière pour le prendre pendant la nuit.

RÉGIME.

Le régime prescrit était constitué par une alimentation simple et peu épicée. Interdiction d'alcool.

Rapportons, à ce sujet, l'observation d'un malade qui ne suivit pas ces conseils et absorba pendant toute la durée du traitement un litre de vin par jour : la guérison fut malgré cela obtenue en 5 jours avec 14 grammes de 693.

DURÉE DU TRAITEMENT.

Normalement 7 jours étaient nécessaires pour obtenir la guérison, 4 jours au minimum, 11 jours au maximum. Dans les complications prolongées et rebelles, il fallait attendre 9 à 10 jours après le début du traitement.

L'écoulement des malades fut examiné et l'on nota que d'une manière générale il passe de la purulence au stade muqueux entre la trentième et la soixantième heure. Cet écoulement muqueux persiste ensuite pendant quelques jours.

DISPARITION DES GONOCOQUES.

Des prélèvements furent pratiqués chez des malades hospitalisés, toutes les deux heures depuis le début du traitement jusqu'à l'arrêt de l'écoulement. L'on put ainsi suivre pas à pas l'évolution de l'infection. Il ressort de ces examens que :

- les gonocoques disparaissent entre la douzième et la trentième heure.
- la disparition est d'autant plus rapide que la thérapeutique est précoce.
- les gonocoques disparaissent lentement chez des malades rebelles au 1.162 F ou à un précédent traitement.
- vers la douzième ou la quinzième heure, les éléments globulaires remplis jusque-là de gonocoques, éclatent et les microbes sont mis en liberté, se dispersent et disparaissent bientôt.

TEST DE GUÉRISON.

Les tests de guérison exigés étaient la sécheresse du canal, confirmée par un examen microscopique et l'épreuve de la bière. Celle-ci, au début de l'expérimentation du 693 dans le service, était pratiquée quatre jours après l'arrêt du traitement. Par la suite, il fut démontré que, si l'examen microscopique est négatif, l'épreuve de la bière peut être utilement pratiquée dès le lendemain de l'arrêt de l'écoulement.

RETENTISSEMENT SUR LA SPERMATOGÉNÈSE.

A plusieurs reprises l'on examina le sperme des blennorragiques en cours de traitement par le 693. Dans chacun de ces examens, les spermatozoides furent toujours trouvés normaux sans aucune altération ni dans leur aspect, ni dans leur forme.

ELIMINATION DU 693 PAR LES URINES.

Les urines de 12 malades furent recueillies dès le début du traitement par le 693 pour y rechercher cette substance.

Cette étude permit d'obtenir les résultats suivants :

- 1 heure après l'administration de la première dose l'amine libre apparaît dans les urines.
- 48 heures en moyenne (72 heures au maximum) après cessation du traitement on ne trouve plus de produit dans l'urine.
- l'élimination varie suivant les sujets : c'est ainsi que chez les malades rebelles au 693, l'élimination est massive.

693 PAR VOIE PARENTÉRALE.

1° Voie intramusculaire :

Dans 6 cas de blennorragie masculine le 693 fut utilisé en injection intramusculaire à la posologie suivante :

8 cm³ par jour de 693 sodé à 25 % (2 gr.) en 2 injections pendant 5 jours.

Résultats :

1 échec (urétrite totale + prostatite rebelle au 1.162 F).

5 guérisons : 4 urétrites totales (1 rebelle au 693 per os).

1 urétrite antérieure.

Signalons une petite douleur au point d'injection, pendant 2 ou 3 heures après l'injection.

2° Voie intraveineuse.

Dans 9 cas de blennorragie masculine (urétrites totales dont 1 compliquée de cystite et 3 d'orchio-épididymite) parmi lesquels 5 s'étaient montrés rebelles à un précédent traitement par le 693 per os ou les lavages, l'emploi du 693 par voie intraveineuse permit d'obtenir 9 guérisons à la posologie suivante : Pendant 3 jours, 8 cm³ de 693 sodé à 25 % (2 injections de 4 cm³).

Pendant 3 autres jours, 4 cm³ par jour (1 seule injection).

On put noter un léger incident au cours de cette thérapeutique par voie intraveineuse : apparition d'une sensation de chaleur le long du bras au cours de l'injection et disparaissant après la terminaison de cette injection.

3° Résultats recueillis à l'hôpital militaire Desgenettes

Dès les premiers résultats publiés sur le 693, ce corps fut mis en expérimentation à l'hôpital militaire de Lyon où l'on utilisait alors le 1.162 F.

La médication était entreprise dès les premières heures, les diverses expérimentations sur le 1.162 F. ayant prouvé qu'il n'y a pas intérêt à attendre, comme le prétendait Schreus, mais qu'au contraire la

thérapeutique sulfamidée est d'autant plus active que précoce, les défenses de l'organisme n'étant pas encore à ce moment épuisées.

La posologie II de Durel ou posologie moyenne fut d'abord employée (18 grammes en 9 jours = 6 comprimés 3 jours, 4 comprimés 3 jours, 2 comprimés 3 jours). Les résultats obtenus montrèrent 50 % d'échecs que l'on attribua à une insuffisance de doses. Cette façon de procéder fut alors abandonnée au profit de la posologie forte (8 comprimés 2 jours, 6 comprimés 2 jours, 4 comprimés 2 jours, 2 comprimés 2 jours = au total 20 grammes en 8 jours). Les tests de guérison furent, comme pour le 1.162 F, l'assèchement complet du canal et la limpidité des urines sans aucun filament, les expérimentations précédentes ayant démontré que la persistance d'un filament muqueux, ou ne contenant que quelques polynucléaires sans gonocoques était souvent suivie de la réapparition de l'écoulement.

De plus, les sujets traités furent pour la plupart revus par la suite après un temps suffisamment long pour qu'un nouvel examen puisse permettre la confirmation définitive de la guérison.

Divers problèmes furent d'autre part envisagés. L'on rechercha tout d'abord si l'hospitalisation des malades accélérât la guérison. Cette première question fut rapidement tranchée : l'influence de l'hospitalisation sur la durée et la sûreté du traitement est pratiquement nulle, le traitement ambulatoire permettant d'obtenir d'aussi bons résultats.

La comparaison entre la chimiothérapie exclusive

et le traitement mixte retint plus longtemps l'attention. Nous reviendrons sur cette question après avoir exposé les résultats obtenus à Desgenettes par l'emploi du 693.

Une première statistique fut dressée au mois de janvier 1939.

Cette étude porte sur 72 cas de blennorrhagie masculine aiguë vus pour la plupart dans les trois premiers jours de la maladie.

Dans le tableau suivant, les malades sont divisés en deux groupes : les ambulatoires et les hospitalisés. A propos de chacune de ces classes nous rapportons les résultats obtenus soit par le 693 à dose moyenne, soit par le 693 à dose forte.

Dans certains cas des lavages furent associés au 693 per os, permettant de comparer ces résultats avec ceux obtenus par la chimiothérapie exclusive :

	Ambulatoires			Hospitalisés			Total
	Doses moyennes 693 seul	Doses fortes		Doses moyennes 693 seul	Doses fortes		
		693 seul	traitement mixte		693 seul	traitement mixte	
Echecs	3		2	6			11
Succès en :							
35 jours ..					1		1
30 jours ..	1		1				2
23 jours ..						1	1
21 jours ..				2			2
20 jours ..	1		2		2		5
18 jours ..			1				1
17 jours ..						1	1
16 jours ..		1					1
15 jours ..	1	2		1			4
14 jours ..				1			1
13 jours ..			1			2	3
12 jours ..		2	1			2	5
11 jours ..		2	1	1		4	8
10 jours ..		4	3		2	8	17
9 jours ..		4	1	1	2		8
6 jours ..			1				1
Total des succès ..	3	15	12	6	7	18	61

Commentaires de la première statistique:

a) 72 sujets traités: 61 succès + 11 échecs.

Posologie moyenne = 18 cas traités.

9 succès

9 échecs

50 % de guérisons.

b) Posologie forte = 54 cas traités.

52 succès

2 échecs.

97 % de guérisons.

Chimiothérapie exclusive = 22 cas traités
(doses fortes).

22 succès

0 échec

c) Méthode mixte = 32 cas traités (doses fortes).

30 succès

2 échecs.

d) Durée moyenne du traitement = la plupart des succès ont demandé 10 jours.

e) Chez trois malades, la guérison fut longue à obtenir:

— l'un d'eux attendit 35 jours pour voir tarir son écoulement, mais il convient de noter qu'il s'agissait d'un sujet rebelle à un précédent traitement par le 1.162 F

— les deux autres ne furent guéris qu'en 30 jours.

Signalons que l'un d'eux n'avait tiré aucun bénéfice d'un premier traitement par le 693, mais une seconde cure, après repos d'une semaine, eut raison de l'écoulement.

Depuis l'établissement de cette première statistique, d'autres résultats ont été enregistrés. Ils portent sur 37 malades atteints de blennorragie et répartis en:

26 urétrites aiguës.

11 urétrites prolongées.

La posologie utilisée était la posologie III de Durel (posologie forte), sauf pour deux malades rebelles à une précédente médication sulfamidée (1.162 F, 1.399 F et albucid) et qui ne reçurent que

12 grammes de 693 (3 grammes pendant 2 jours, puis 2 grammes pendant 3 jours).

Nous avons relevé les résultats obtenus et nous les rapportons en un tableau :

	693 seul	Méthode mixte
Succès en :		
87 jours		1
56 jours	1	
46 jours		1
38 jours		2
37 jours		1
30 jours		1
29 jours		1
27 jours		1
24 jours	1	
22 jours		1
17 jours		1
15 jours		1
9 jours	1	
8 jours	22	
6 jours	1	
Total des succès	26	11

Commentaires de la deuxième statistique :

a) 37 malades : 37 succès. Pas d'échec.

b) Guérisons complètes par le 693 seul = 26.

c) Guérisons par le 693 associé aux lavages uréthraux = 11.

d) 26 urétrites aiguës : 22 succès en 8 jours (693 seul).

4 succès entre 15 et 38 jours (méthode mixte).

11 urétrites prolongées : 11 succès entre 17 et

46 jours, sauf deux malades dont l'un dut attendre 87 jours avant de voir se tarir son écoulement (40 comprimés de 693, puis 6 capsules de santal pendant 7 jours, nouvelle cure de 40 comprimés de 693, lavages au permanganate 1/10.000, puis 1/7.500, enfin 4 comprimés de 693 pendant 5 jours) et l'autre 56 jours. Pour ce dernier, il fallut entreprendre une deuxième cure de 20 grammes de 693, la première n'ayant pas donné de résultats.

e) Signalons enfin, trois observations de blennorragies rebelles à un précédent traitement sulfamidé:

— 1 urétrite aiguë soumise à une cure de 42 comprimés de para-amino-phényl-sulfamido-acétylamide (albucid).

Le malade n'ayant tiré aucun bénéfice de cette médication reçut alors 12 grammes de 693 (6 comprimés par jour pendant 2 jours, puis 4 comprimés pendant 3 jours) et guérit en 6 jours.

— 1 urétrite vue au vingtième jour de traitement après deux cures d'albucid (2 fois 42 comprimés). A ce moment: suintement muco-purulent, gonocoques intra et extra-cellulaires. Le malade reçoit 6 comprimés de 693 par jour, pendant 2 jours, puis 4 comprimés par jour pendant 3 jours, enfin 4 comprimés pendant 4 jours (au total 20 grammes). Guérison en 9 jours.

— 1 urétrite gonococcique traitée par le 1.399 F (médication interrompue pour subictère), puis par le 1.162 F, enfin par les lavages. Guérison obtenue en 38 jours, lorsqu'on eut entrepris un traitement au 693 (20 grammes associés à l'oxycyanure).

RÉSUMÉ

Si l'on rapproche les résultats obtenus à l'hôpital militaire Desgenettes et rapportés dans les deux précédentes statistiques, l'on arrive aux chiffres suivants :

1° 109 blennorragies = 98 succès + 11 échecs (98 % de guérisons) ;

2° Les échecs ont été obtenus :

2 par traitement mixte.

9 par posologie moyenne.

3° Méthode utilisée :

693 seul (posologie forte) :

48 cas traités.

48 guérisons,

soit 100 %.

693 seul (posologie moyenne) :

18 cas traités,

9 guérisons,

soit 50 %.

Méthode mixte :

43 cas traités,

41 succès,

soit 96 %.

En conclusion :

— Aucun échec n'a été constaté avec le 693 seul (doses fortes).

— La posologie moyenne est insuffisante pour assurer le succès.

— La méthode mixte a provoqué la guérison dans 96 % des cas.

— L'emploi du 693 nous a donné au total (693 seul, méthode mixte), 98 % de succès dans une durée moyenne de 10 à 12 jours.

D. -- INCIDENTS ET ACCIDENTS OBSERVES AVEC LE 1162 F ET LE 1399 F

Depuis la découverte de Domagk, les indications des dérivés benzéniques sulfurés se sont étendues chaque jour davantage. Mais si les expérimentations nouvelles permettaient de fonder sur ces corps un magnifique espoir, la publication d'accidents survenus au cours de la thérapeutique sulfamidée venait mettre en évidence que la molécule de para-amino-benzène-sulfamide possédait en même temps que des propriétés antimicrobiennes remarquables une certaine toxicité.

En mai 1937, Long et Bliss rapportaient les premiers accidents constatés: anorexie, nausées, vomissements, symptômes d'irritation du tractus urinaire, cyanose avec méthémoglobinémie et sulfhémoglobinémie, etc. Par la suite, la liste devait s'enrichir de nombreux autres accidents. Si leur description en est facile, leur classification est plus malaisée. Aussi, dans ce chapitre ne ferons-nous que les rapporter.

CÉPHALÉE ET ASTHÉNIE

Ces deux incidents sont les plus souvent associés. La céphalée consiste en une gêne, une lourdeur de

tête plutôt qu'une douleur. L'asthénie survient au début de la médication ou vers le huitième ou le dixième jour. D'après certains auteurs, elle serait surtout l'apanage du 1.162 F. Son intensité nécessite souvent la cessation du traitement qui entraîne la disparition des symptômes.

Pour Palazzoli et Bovet, cette asthénie est liée à un déséquilibre du rapport acide base, qui, d'après Southworth, évoluerait vers l'acidose. Cet auteur a en effet constaté chez 15 sujets traités par les sulfamides une baisse de la réserve alcaline (en moyenne à 14,1 volumes pour 100) et des symptômes acidotiques tels que la dyspnée de Küssmaul. Cette acidose ne serait que passagère et le taux de la réserve alcaline redeviendrait normal après arrêt du traitement. On pourrait prévenir cette complication par l'adjonction d'une certaine dose de bicarbonate de soude.

P. Durel et J. Pellerat n'ont jamais noté de symptômes d'acidose. Ils ont pratiqué la mesure de la réserve alcaline et constaté qu'elle était normale ou seulement légèrement abaissée au cours de la thérapeutique sulfamidée.

VERTIGES

Ils se séparent rarement de la céphalée. Il y a sensation de déplacement dans un des trois plans de l'espace non pas des objets environnants, mais du sujet lui-même (vertige subjectif) et impression d'instabilité, de déséquilibre qui peut aller jusqu'à simuler l'ébriété.

EBLOUISSEMENT

Il n'y a pas trouble d'une fonction motrice ou réflexe de l'œil, mais gêne visuelle pouvant consister soit en mouches brillantes, soit en brouillard ou voile oculaire.

TROUBLES NERVEUX

Ce seront des crampes des membres inférieurs et plus rarement des sensations de fourmillement.

FIÈVRE

La médication sulfamidée peut être la cause d'une élévation de température. Hageman et Blake l'ont constatée 2 fois sur 130 malades, Gaté, Cuilleret et Bondet, 6, 5 fois pour 100. Ces poussées fébriles qui dépassent parfois 38°5 récidivent à chaque reprise de traitement et imposent parfois la suppression définitive du médicament.

ŒDÈMES

Ces œdèmes sont passagers. Siégeant aux mains, aux pieds et quelquefois au visage, ils pourront s'accompagner de rougeur, de sensation de cuisson, de prurit et d'une petite élévation thermique.

ERUPTIONS

Elles surviennent le neuvième ou le dixième jour et peuvent être rangées dans ce qu'Arnault Tzanck appelle « le syndrome secondaire malin » de la chimiothérapie.

Dans cette période la thérapeutique sulfamidée produit une véritable maladie générale à manifestations multiples qui évoquent l'idée d'un trouble sympathique et plus particulièrement d'un trouble vaso-moteur.

Ces manifestations cutanées pourront être :

a) Erythémateuses :

Signalées par Durel (6 %), Ferrabouc (7,2 %), Gaté, Cuilleret et Bondet (5 %), elles se présentent sous le type de l'érythème du neuvième jour.

Après quelques prodromes (fièvre et malaise) apparaît l'éruption qui pourra être soit scarlatini-forme, soit morbilliforme, soit encore mixte et s'accompagner ou non de prurit. Sa durée ne dépasse pas deux ou trois jours.

b) Purpuriques :

Doukan a observé des pétéchies discrètes et isolées dans un cas et associées à un érythème morbilliforme dans un autre cas.

Ces lésions cutanées (érythémateuses et purpuriques) paraissant favorisées par l'exposition prolongée au soleil, certains auteurs (Orr, Newmann et Sharlit, Frank, Menville et Archinard) pensent qu'il s'agit d'un phénomène de photosensibilisation.

Goodman et Charles S. Lévy ont signalé deux cas de toxicodermies œdémateuses graves.

Coumel a observé au service de dermatologie du Val-de-Grâce une poussée de lichen plan, sous l'effet de l'ingestion de sulfamide, chez un malade atteint de cette affection.

Certains auteurs ont remarqué des phénomènes à forme anaphylactique : Wendell un œdème de Quincke, Durel, Palazzoli et Bovet une éruption urticarienne.

TROUBLES RÉNAUX

Parmi ces troubles rénaux les plus rarement observés sont la pollakiurie et les douleurs hypogastriques.

Beaucoup plus fréquemment on observe de la phosphaturie chez des sujets traités par le 1.162 F et le 1.399 F.

Bouchard a trouvé des cylindres dans les urines des sujets traités et parallèlement une élévation de la constante d'Ambard.

D'après Coumel le taux d'azote le plus élevé constaté au cours de la thérapeutique sulfamidée est de 0,65. Après cessation du traitement, ce chiffre est revenu à la normale.

Cambassédès rapporte dans sa thèse qu'il a observé une augmentation de l'acidité urinaire, confirmant ainsi la théorie du déséquilibre acido-basique de Southworth. Il a recherché les doses de bicarbonate de soude en solution nécessaires pour neutraliser une certaine quantité d'urine et a obtenu les résultats

suivants : chez un sujet normal, non traité, il faut en moyenne 1 cm³ 86 de bicarbonate de soude à 1/200 pour neutraliser 2 cm³ d'urine. Chez des malades traités au 1.399 F, il faut un chiffre moyen de 3,28 cm³ pour la même dose d'urine.

TROUBLES DIGESTIFS

Ils sont le plus souvent légers. On pourra observer de l'inappétence, un état nauséux, des douleurs épigastriques tardives, une sensation de faim douloureuse ou de « creux de l'estomac », des vomissements, des coliques et des diarrhées.

Doukan les a observés 5 fois sur 42 malades traités au 1.162 F, P. Fernet, P. Durel et J. Pellerat, 13 fois sur 103 malades traités au 1.162 F et 4 fois sur 50 malades traités au 1.399 F. Il semblerait que ce dernier corps provoque moins de troubles digestifs que le 1.162 F.

Le plus souvent ces accidents sont la conséquence de fautes alimentaires. Il y a donc intérêt à surveiller l'alimentation de très près et, s'il se produit de la constipation, à la traiter dès les premières heures par des purgatifs huileux en évitant soigneusement les purgatifs salins.

TROUBLES HÉPATIQUES

D'après Doukan, ils surviennent chez des malades à antécédents hépatiques (insuffisance hépatique ou ictère). On verra apparaître du subictère des conjonc-

tives, puis des vomissements (alimentaires, puis bilieux) accompagnés d'une poussée fébrile. Présence de pigments biliaires dans les urines, albuminurie. La cessation du traitement amène la guérison. A côté de ces accidents ictériques, il faut signaler des observations de subictère isolé, sans autre signe clinique, l'examen de laboratoire révélant des sels biliaires dans les urines.

Le traitement de la blennorragie par le para-amino-phényl-sulfamide n'apparaît donc pas inoffensif pour le foie comme le signalent Saby, Blanc et Rouvier dont nous rapporterons plus loin les études sur le coefficient de Maillard au cours de la thérapeutique sulfamidée.

TROUBLES SANGUINS

1° *Cyanose.*

Elle porte sur les lèvres, les ongles et le gland, mais peut être beaucoup plus étendue comme l'a signalé Dawidowicz. Cet auteur, traitant par les sulfamidés (25 comprimés de 0 gr. 30 en 4 jours) un malade présentant des symptômes de cholécystite, obtint un abaissement de la température et une sédation des douleurs. Une cure de consolidation de 2 jours provoqua une cyanose généralisée avec anémie importante, anisocytose, anisochromie, diminution du nombre des globules blancs, diminution de la résistance globulaire, asthénie, sueurs profuses. L'examen spectroscopique du sang révéla de la méthémoglobinémie. Dans d'autres cas on peut, par

la même méthode, mettre en évidence la présence de sulfhémoglobine. La cyanose est le plus fréquemment observée avec le 1.399 F, comme il ressort des statistiques de Durel et de Doukan.

	Statistique de Doukan	Statistique de Durel
1162 F	1 fois sur 42 malades	2 fois sur 103 malades
1399 F	2 fois sur 17 malades	13 fois sur 50 malades

Très souvent la cyanose ne s'accompagne ni de méthémoglobinémie, ni de sulfhémoglobinémie et dans ce cas elle disparaît rapidement malgré la continuation du traitement. Par suite, lorsque la thérapeutique sulfamidée provoque de la cyanose il importe de rechercher dans le sang des malades les substances anormales dont la présence imposera la cessation du traitement. Si le spectroscope ne décèle ni sulfhémoglobine, ni méthémoglobine, il n'y a pas d'indication de suspendre la médication.

Plusieurs explications pathogéniques de la cyanose ont été données. D'après Gley, le para-aminophényl-sulfamide, dérivé de l'aniline, va dans le sang libérer par oxydation l'hydroxylamine correspondante qui, en oxydant l'hémoglobine, donnera par réduction la méthémoglobine.

Quant à la sulfhémoglobine, elle serait liée à la présence de sulfures alcalins dans le sang. Pour certains auteurs (Paton et Eaton par exemple), ces sulfures alcalins seraient dus à l'ingestion de laxatifs

salins (sulfate de soude, sulfate de magnésie). Mais Colebrook et Purdie ont fait une série d'observations contraires à la thèse précédente : sur 53 cas de cyanose survenus chez des malades n'ayant ingéré aucun laxatif salin, le spectroscope révéla 45 fois des troubles hématologiques (13 cas de sulfhémoglobinémie, 24 cas de méthémoglobinémie, 8 cas mixtes).

Pour Archer et Discombes, la sulfhémoglobinémie provient de l'hydrogène sulfuré du tractus digestif dont la production est favorisée par les purgatifs salins. Ces auteurs proposent un régime préventif de la cyanose (alimentation simple, réduction des œufs) et des laxatifs huileux.

D'après Doukan, la fixation du dérivé soufré sur l'hémoglobine peut se faire sans formation de combinaisons irréversibles, donnant ainsi naissance à une simple cyanose par gêne de l'hématose. Dans ce cas, le traitement peut être continué sans danger. Dans un deuxième stade il pourrait y avoir production de corps stables, imposant cette fois un arrêt de la thérapeutique immédiat et un traitement de la sulfhémoglobinémie par des injections de solutions salées ou glucosées ou la transfusion et de la méthémoglobinémie par l'oxygénothérapie.

P. Fernet, P. Durel, P. Dubost et J. Pellerat ont établi que la capacité respiratoire des sujets cyanosés est très abaissée (27 observations) démontrant de ce fait une diminution notable du pouvoir fixateur d'oxygène.

En résumé, au cours de la thérapeutique sulfamidée, l'on peut voir survenir des troubles hémato-

logiques dont la traduction clinique sera de la cyanose. Ces troubles pourront être provoqués par des composés instables dont la présence dans le sang aura pour effet une gêne de l'hématose, ou par des composés stables (sulfhémoglobine et méthémoglobine). Dans le premier cas, le traitement peut être continué ; dans le deuxième, il doit être suspendu.

D'une manière générale on peut prévenir l'apparition de ces accidents par une alimentation simple, une surveillance constante du transit digestif, et, en cas de constipation, l'abstention de purgatifs salins et l'usage de laxatifs huileux.

2° *Anémie.*

Chez certains sujets la cyanose des lèvres, des ongles et du gland peut paraître d'autant plus marquée qu'elle s'accompagne de pâleur des téguments, d'anémie.

En Amérique, Harway et Janeway ont observé trois cas d'anémie aiguë (1.500.000 à 2.000.000 d'hématites) ; chez des sujets atteints d'affections dues au streptocoque hémolytique ou au méningocoque et traités par le 1.162 F (8 grammes et 6 grammes chez l'adulte ; 4 centigrammes et 2 centigrammes par kilogramme de poids chez l'enfant).

S. Kohn a signalé un cas d'anémie hémolytique après absorption de 3 gr. 60 de composé soufré en cinq jours. C. H. Jennings et C. Southwell-Sander rapportent trois cas d'anémie identique à celle produite par la phénylhydrazine.

Long et Bliss ont observé cinq cas d'anémie aiguë dans des conditions analogues.

Tous ces malades furent guéris par arrêt du traitement et transfusion de sang citraté. Seul le malade de Kohn présenta à la reprise de la médication des phénomènes « d'hypersensibilité » (température, malaise général).

Il importe de remarquer que ces accidents se sont produits chez des sujets n'ayant reçu que des doses faibles.

Il ne semble donc pas qu'il faille seulement invoquer la toxicité du produit utilisé mais la formation, par décomposition du noyau sulfamidé, d'une substance toxique *s'exerçant sur un terrain particulièrement sensible*.

3° Agranulocytose.

L'agranulocytose est un accident très rare de la thérapeutique sulfamidée. Dans la littérature on n'en relève qu'un petit nombre de cas.

Borst relate l'histoire d'une femme traitée par le prontosil flavum (chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine) pour une pyélocystite colibacillaire (1 gr. 80 pendant 13 jours, repos ; 1 gr. 80 pendant 10 jours ; 2 gr. 40 pendant 8 jours). Cette thérapeutique provoque l'apparition d'une angine agranulocytaire (960 globules blancs et 2,2 polynucléaires neutrophyles) qui aboutit à la mort. Il faut signaler que cette malade, atteinte de purpura chronique, avait été soumise à un précédent traitement par les rayons X et présentait un système héмато-leucopoïétique fragile.

Young rapporte l'observation d'un homme de 53 ans atteint de rhumatisme articulaire aigu et recevant

pendant 18 jours, 3 grammes de sulfanilamide par jour (au total 54 grammes). Une angine agranulocytaire se déclara amenant la mort en 24 jours. Mais le malade avait reçu par ailleurs tous les jours : du salicylate de soude, de l'aspirine et des barbituriques (véronal). Or, l'on sait que le véronal est susceptible de provoquer à lui seul des agranulocytoses. D'autre part l'hémoculture révéla la présence de streptocoques hémolytiques viridans le sang du sujet, signant ainsi le diagnostic d'endocardite maligne.

Model traita un malade atteint d'endocardite infectieuse d'abord par le salicylate de soude : 5 gr. 40 pendant 32 jours (soit 172 gr. 8 au total), puis par le 1.162 F = 3 gr. pendant 18 jours (soit 54 gr. au total). Une angine agranulocytaire s'étant déclarée, la mort survint au dix-huitième jour du traitement sulfamidé.

Plummer rapporte un cas semblable à la suite de l'ingestion de 46 grammes de 1.162 F en 18 jours.

Dans l'observation de Frost il s'agit d'une petite fille atteinte d'une arthrite suppurée du genou à streptocoque. Une injection de 1 cm³ de prontosil fut pratiquée et 6 grammes de proseptazine furent donnés per os. Il se produisit de la cyanose et la mort survint rapidement.

A côté de ces cas mortels, d'autres furent guéris par transfusion de sang citraté, extraits hépatiques et injection intraveineuse de carbone végétal (15 centigrammes par jour).

Citons l'observation de Jennings et Southwell San-

der (94 gr. 50 de 1.162 F en 21 jours) et celle de Touraine, Durel et Baudouin qui examinèrent un syphilitique atteint en même temps de blennorragie. Le traitement ne put être entrepris que tard par suite de la disparition momentanée du malade qui fut alors traité simultanément pour les deux affections qu'il présentait : 4 bivatol intramusculaire, 2 sulfarsénol intraveineux et 49 grammes de 1.162 F. Une éruption imposa l'arrêt du traitement. Après régression des symptômes cutanés, la reprise de la médication déclencha l'apparition d'une angine agranulocytaire guérie par les transfusions et les injections de carbone végétal.

Il ressort donc de ces observations que la médication sulfamidée est susceptible de provoquer de l'agranulocytose entraînant parfois la mort. Mais cet accident, très rare, ne se produit qu'avec des doses assez fortes. Il y a de plus lieu de considérer le rôle important d'un facteur de prédisposition individuelle due soit à une sensibilité anormale du sujet, soit à une fragilité spéciale de l'organisme consécutive à l'emploi d'une thérapeutique adjuvante, telle que le salicylate de soude ou le véronal.

4° *Hypogranulocytose.*

Doukan rapporte deux observations d'hypogranulocytose : l'une après ingestion de 63 grammes de 1.162 F en 25 jours (5.000 globules blancs ; 3 millions de globules rouges) ; l'autre après ingestion de 16 grammes (4.900 globules blancs ; 4.526.000 globules rouges).

Cambassédès a remarqué une légère diminution

des globules blancs chez des sujets traités pendant trois jours par le 1.399 F (4 grammes par jour) ; le chiffre des leucocytes oscillant entre 6.500 et 6.800.

Coumel rapporte les chiffres suivants :

Hypogranulocytose à 40 % et au-dessous	3 cas
Hypogranulocytose entre 50 et 40 %....	2 cas
Hypogranulocytose entre 60 et 50 %....	14 cas
Polynucléose au-dessus de 70 %.....	10 cas
Formule normale.....	13 cas

Pour cet auteur, les modifications de la formule sanguine surviennent du 7^e au 10^e jour. Ces accidents ne sont d'ailleurs jamais graves et disparaissent par arrêt de la médication.

MANIFESTATIONS NERVEUSES

C. Bucy a signalé une névrite optique chez un sujet atteint d'une ostéomyélite chronique de l'os iliaque et traité par les dérivés sulfamidés.

Buck a observé une névrite optique passagère chez un malade traité par le 1.162 F. Signalons que le sujet prenait en même temps un reconstituant à base de sulfate de fer. Etant donné les inconvénients qu'il y a à associer les sulfates au 1.162 F, peut-être faut-il interpréter cette névrite optique comme une conséquence de cette association médicamenteuse.

Janet en 1937 a relaté à la Société française d'Urologie l'observation d'un malade ayant présenté des douleurs et des crampes des membres supérieurs consécutives à l'ingestion de 4 grammes de 1.162 F.

H. Hüllstrung et Krause (1938) ont rapporté un cas de polynévrite, Strumpe 2 cas, Tietze 2 cas, Hofmann 1 cas, Schreus, Hüllstrung et Krause 1 cas, Löhe, Schölzke et Zürn 4 cas, Lehmké 5 cas.

Certains auteurs ont, d'autre part, signalé des états confusionnels (Alder et Markoff, Hagen et Mac Namara, Paton et Eaton).

TROUBLES DE LA SPERMATOGÉNÈSE

Le 21 février 1938, dans le *Bulletin de la Société médicale d'Urologie*, Gouverneur, Jaubert et Motz attiraient l'attention sur les altérations que la thérapeutique sulfamidée peut apporter à la spermatogénèse et concluaient que les dérivés organiques du soufre ont une action inhibitrice sur la mobilité et le nombre des spermatozoïdes. Gouverneur et ses collaborateurs ont comparé au point de vue cyto-bactériologique le sperme de blennoragiques traités par les méthodes classiques (lavages, injections, etc.) et celui de malades traités par les sulfamides. Ils ont obtenu les résultats suivants :

a) Sur 449 cas traités par les méthodes classiques :	
Spermatozoïdes nombreux (plus de 100 par	
champ)	83,5 %
Spermatozoïdes diminués (20 à 100 par	
champ)	7,8 %
Spermatozoïdes rares (1 à 20 par champ)...	0,4 %
Azoospermie	8,2 %

b) Sur 25 cas traités par les dérivés soufrés :

Spermatozoïdes nombreux	36 %
Spermatozoïdes diminués	28 %
Spermatozoïdes rares	36 %

D'après cette statistique l'action des sulfamides sur la spermatogénèse serait nette. En effet, non seulement les chiffres de spermatozoïdes nombreux passent de 83,5 % à 36 %, mais encore celui des spermatozoïdes rares (c'est-à-dire celui qui marque la tendance vers l'azoospermie) passe de 0,4 à 36 %. Ces résultats sont valables d'après les auteurs, pour le 1.162 F et 1.399 F à doses allant de 20 à 70 grammes.

P. Durel, Gallix et Melle V. Ratner ont étudié le sperme de cobayes traités par le 1.399 F. Pour ces auteurs les modifications constatées n'ont été que passagères. Aucune altération histologique des testicules n'a été constatée.

Palazzoli, Nitti, Bovet et Levinson expérimentant sur le rat et le lapin n'ont pas constaté de troubles cytologiques du testicule ni d'influence sur la valeur fécondante du sperme. D'après eux, les cas de Motz et Jaubert doivent être interprétés comme une *spermatoxie passagère* due à l'élimination des composés organiques soufrés par les différentes glandes génitales s'ouvrant dans l'urètre postérieur, élimination mise en évidence par J.-I. Farrel, Y. Lyman, G.-P. Youman.

Tant (Bruxelles) se demande si, parmi les médicaments usuels et indiscutés aujourd'hui, certains

n'auraient pas une action semblable et insoupçonnée ?

Barbellion et Torrès Léon ont fait une série d'examens de sperme.

— Examen direct après fixation et coloration à la fuschine.

— Examen direct après dilution, fixation et coloration (ces deux examens portant sur 10 champs microscopiques).

— Examen à l'hématimètre de Malassez.

Ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° La mobilité des spermatozoïdes est modifiée par médication sulfamidée. Des formes anormales peuvent être constatées;

2° Il y a diminution du nombre des spermatozoïdes dans 69 % des cas traités ;

3° Une faible dose suffit à produire ces résultats;

4° Les faits paraissent s'amender après élimination du médicament;

5° L'emploi des sulfamidés exige de grandes précautions et doit être réservé aux infections sérieuses.

Pour L. Pautrier, Fr. Woringer, J. Boy et P. Lauquier les produits organo-soufrés aux doses thérapeutiques n'atteignent pas la spermatogénèse et, si l'on constate des variations dans le nombre des spermatozoïdes, l'on est nullement autorisé à en conclure à une action directe sur les cellules de la lignée germinale.

D'après Durel « l'action des organo-soufrés sur les spermatozoïdes est minime et transitoire; elle est sans importance, comparée à l'efficacité de ces

médicaments, vis à vis de la prévention des complications génitales de la blennorrhagie chez l'homme et chez la femme ».

V. Cordonnier a recherché chez des lapins et des souris si les produits organo-soufrés ont une action sur la lignée spermatogénétique et sur la lignée ovogénétique. Il aboutit aux conclusions suivantes :

— Aux doses cliniques usuelles les testicules, les ovaires, le foie et les reins ne présentent aucune lésion ;

— En forçant les doses, en injectant longtemps de très grosses quantités de produits on peut obtenir des anomalies de la lignée spermatogénétique. Mais, à ce moment, les lésions hépatiques et rénales sont relativement plus considérables ;

— En clinique le danger du côté de la spermatogénèse ne doit pas être très grave. La surveillance devrait plutôt s'exercer du côté des reins et du foie, surtout si ces organes ont été déjà antérieurement atteints.

Telles sont donc les différentes publications faites sur l'action des sulfamides sur la spermatogénèse. Le travail de Jaubert et Motz remonte au 15 février 1938 : en moins de 9 mois, les nombreuses expérimentations pratiquées par différents auteurs permettaient d'aboutir à des conclusions telles que celles de Durel ou de Cordonnier qui n'ont pas été controuvées par la suite. Il nous semble donc que l'on puisse aujourd'hui considérer le problème de la spermatogénèse et des sulfamides comme tran-

ché et nous nous en tiendrons aux conclusions suivantes :

a) Dans le problème du retentissement de la thérapeutique sulfamidée sur la spermatogénèse, les différences de vue entre les auteurs semblent résulter de la difficulté que présentent les numérations de spermatozoïdes;

b) La médication sulfamidée aux doses cliniques ne lèse pas le testicule mais diminue simplement le nombre des spermatozoïdes *emmagasinés dans les voies génitales*;

c) Cette diminution n'est que transitoire;

d) Dans la grande majorité des cas, le nombre des spermatozoïdes, bien que diminué, est cependant suffisant pour assurer la fonction reproductrice;

e) Enfin, la bénignité de cette spermatoxie passagère n'est pas à considérer si on la compare à la gravité des complications de la blennorragie (pouvant aller jusqu'à la stérilité) que la médication sulfamidée permet d'éviter à coup sûr.

CAS DE MORT. — CRISES NITRITOÏDES

Le 4 mai 1936, une publication de R. Girard, P. Durel et L. Gallix dans le *Bulletin médical*, relatait un cas de syncope survenu au cours de la thérapeutique sulfamidée. Mais, à cette époque, aucun cas de mort n'avait encore été constaté, lorsqu'en octobre 1937, à l'hôpital de Tulsa (Etats-Unis), 61 malades succombaient à l'ingestion d'un élixir (élixir

Massengill) à base de 1.162 F (10 %) dans 72 % de diéthylène-glycol et 15 % d'eau.

Ces décès simultanés provoquèrent une grande émotion et jetèrent sur les sulfamides un discrédit qui se dissipa rapidement, lorsque des expérimentations sur l'animal eurent démontré que l'agent toxique de l'élixir était le diéthylène-glycol, susceptible de provoquer à lui seul la mort par anurie en 5 à 6 jours.

Nous avons signalé plus haut, les cas de mort survenus par agranulocytose chez des sujets ayant reçu des doses fortes et présentant une sensibilité anormale aux dérivés soufrés ou un organisme fragilisé par l'emploi d'une thérapeutique adjuvante telle que le salicylate de soude ou le véronal .

Plus récemment, le 11 juillet 1938, Viollet a rapporté à la Société d'Urologie une observation de Restoueix sur un cas de mort subite. De son côté Abrami en relate 3 cas.

La thérapeutique par le 1.162 F et le 1.399 F n'est donc pas exempte d'accidents de différents ordres. La plupart sont bénins et rétrocedent après arrêt du traitement (céphalées, vertiges, troubles digestifs, etc.). D'autres sont plus graves mais aussi très rares (cyanose avec méthémoglobinémie ou sulfhémoglobinémie), ne s'observent que dans certaines conditions (médication adjuvante contre-indiquée, sensibilité individuelle, etc.) et peuvent être guéris par arrêt de la médication sulfamidée et traitement énergique de l'accident.

A Lyon, dans le SERVICE DE DERMATO-SYPHILIGRAPHIE

DE L'ANTIQUAILLE, divers incidents furent observés au cours de la thérapeutique sulfamidée. Le 1.162 F utilisé dans 62 cas d'urétrites gonococciques donna lieu à des troubles de divers ordres :

— Troubles généraux : céphalées, accès de température (3 cas), asthénie, dépression générale;

— Troubles hématologiques : cyanose.

— Troubles cutanés : érythèmes rubéoliformes;

Tous ces incidents furent toujours discrets et disparurent par suppression de la médication.

Dans plusieurs cas des numérations globulaires furent pratiquées et l'on put aboutir aux résultats suivants :

— Abaissement constant du nombre des globules rouges, le chiffre constaté fut de 868.000;

— Retour à la normale du chiffre des hématies 2 jours après l'arrêt du traitement;

— Il peut y avoir diminution du nombre des globules blancs. Le chiffre minimum constaté fut de 3.760 ;

— Après traitement les polynucléaires sont le plus souvent augmentés en nombre.

A L'HÔPITAL MILITAIRE DESGENETTES nous avons pu noter quelques incidents en cours de traitement :

Asthénie marquée, céphalée (très fréquemment), subictère conjonctival (3 cas).

Dans 20 % des cas l'on put constater une monocytose discrète, qui disparut avec la suspension du traitement. Il n'y a pas eu de modifications sensibles du nombre des globules blancs et des hématies.

L'étude de la toxicité du médicament sur le foie

fut entreprise et aboutit aux conclusions suivantes, après recherche systématique du coefficient de Maillard chez tous les malades traités par le 1.162 F (au début et à la fin du traitement).

Coefficient de Maillard presque in-

changé 23 % des cas

Augmentation légère (dans l'ordre de

25 %) 25 % —

Augmentation moyenne (dans l'ordre

de 50 %) 22 % —

Grosse augmentation (100 % et plus). 30 % —

Dans ces cas de grosse augmentation du coefficient de Maillard signalons une urobilinurie souvent très marquée.

Après suspension du traitement, le retour à la normale du coefficient de Maillard s'effectue lentement.

Le 1.162 F a donc sur le foie une action toxique indiscutable, comme le met en évidence l'élévation du coefficient, encore faudra-t-il rechercher une atteinte semblable dans tous les traitements par corps chimiques pour savoir s'il ne s'agirait pas là d'une réaction fréquente au cours de nombreuses thérapeutiques chimiothérapiques.

E. -- INCIDENTS ET ACCIDENTS OBSERVES AVEC LE 693

Au cours de leurs premières études sur l' α (para-amino-benzo-sulfamido) pyridine, V. E. Lloyd, D.

Erskine et A. G. Johnson observèrent divers incidents (10 fois sur 36 sujets traités).

2 éruptions cutanées : une de photosensibilisation; une éruption rubéoliforme.

4 fois des troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée).

4 fois des maux de tête, dépression, vertiges.

F. J. T. Bowie a noté des incidents légers chez 7 des 30 malades qu'il avait soumis à la médication par le 693 :

2 cas de nausée;

2 cas de vertige;

1 cas de céphalée avec lassitude;

1 cas de somnolence;

1 cas de dyspnée avec méthémoglobinémie.

Dans ce dernier cas, les troubles disparurent après l'arrêt du traitement.

D'après P. Durel, les incidents provoqués par le 693 sont de même nature que ceux produits par le 1.162 F, mais ils sont moins fréquents et moins graves. Cet auteur a observé sur 23 malades ayant reçu une dose de début égale ou supérieure à 3 grammes :

1 éruption du type biotropique;

3 cas de céphalées;

3 cas de troubles digestifs;

1 cas de fourmillement;

3 cas de phosphaturie.

Divers examens de laboratoire furent pratiqués : formule sanguine, examen spectroscopique, numération globulaire, détermination du coefficient respi-

ratoire, temps de coagulation et de saignement. L'examen du sang révéla une fois des traces de méthémoglobine.

Durel signale quelquefois de l'éosinophilie, parfois de la mononucléose.

L'étude de la spermatogénèse ne révéla qu'une seule fois une légère diminution du nombre des spermatozoïdes.

A. Vernes, M. Palazzoli et R. Giard, en utilisant la posologie : 3 gr. pendant 2 jours. 2 gr. pendant 2 jours, 1 gr. pendant 2 jours, puis 1 gr. par jour jusqu'à guérison complète, n'ont jamais enregistré ni cyanose, ni aucun accident d'intolérance comparable en intensité à ceux observés avec les dérivés sulfamidés qu'ils utilisaient auparavant. Les seuls incidents qu'ils aient observés (1 fois sur 10) sont des maux de tête et une lassitude générale accompagnée parfois dans les huit premières heures de traitement d'un état nauséux suivi de vomissements.

Coumel, Paitre et Pignet ont noté à propos de 141 cas de blennorragies traitées par le 693 avec 77,3 % de succès, les incidents suivants :

- 4 cas de céphalées et de douleurs lombaires;
- 2 cas de céphalées avec vomissements;
- 1 cas de douleurs gastriques très vives;
- 2 cas d'érythèmes.

Tous ces troubles ne résistèrent pas à l'arrêt de la médication et disparurent 24 à 48 heures après. Les douleurs gastriques furent parfaitement calmées par l'ingestion d'alcalins. Les auteurs ont, de plus, fréquemment observé de la phosphaturie.

Sur 46 examens de sang pratiqués, 28 numérations et formules se révélèrent normales, 17 furent trouvées légèrement modifiées. On peut ainsi noter deux cas d'hypogranulocytose à 50 et 40 %, le nombre des globules blancs restant normal et 1 cas d'hypogranulocytose à 40 % avec 4.000 globules blancs, sans anémie. Dans ce dernier cas, le retour à la normale se produisit en quarante-cinq jours. Dans toutes les formules étudiées une éosinophilie légère (2 à 5 %) put être notée. La recherche de la bilirubine dans le sang ne montre rien d'anormal. (20 cas examinés). Quant à l'azotémie sur 4 cas étudiés, elle fut trouvée normale dans 3 cas, 1 fois seulement elle put être établie à 0,49 ° %.

Coumel, Paitre et Pignet cherchèrent chez cinq malades le coefficient de Maillard et notèrent deux fois une légère augmentation.

Favre, Michel, Chanial et Lugand n'ont jamais observé d'accidents graves; les seuls incidents qu'ils relatent consistent en céphalées, asthénie, douleurs musculaires, un érythème rubéoliforme, troubles digestifs assez fréquents, quelques cas de lymphocytose légère et d'éosinophilie.

A Lyon, au SERVICE DE DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE DE L'ANTIQUAILLE l'emploi du 693 dans 146 blennoragies (131 fois per os, 6 fois intra-musculaire, 9 fois intra-veineux) ne provoqua jamais d'accidents. En cours de traitement, il ne se produisit jamais de cyanose. Les seuls incidents que l'on put noter furent toujours discrets :

a) Troubles digestifs :

Malaise, gastralgie, état nauséux passager. Beaucoup plus rarement, vomissements, aérophagie, sensation de faim douloureuse. Ces incidents apparaissent dans le quart d'heure qui suit la prise du médicament.

b) Troubles généraux :

Céphalée légère ou simple douleur de tête. Parfois un certain degré d'asthénie. Quelques malades présentèrent de l'insomnie, un sommeil agité, des cauchemars.

Tous ces incidents apparaissent vers le 2^e jour.

c) Éruptions cutanées :

Nous n'en avons relevé que trois cas :

- un urticaire généralisé : débutant aux avant-bras; il disparut en 48 heures;
- deux éruptions rubéoliformes : débutant également aux avant-bras, elle s'étendirent aux membres supérieurs, à la région cervicale, à la partie supérieure du tronc et disparurent en 2 jours. Signalons que l'une d'elles s'accompagna d'une poussée fébrile à 38° le premier jour.

Ces trois éruptions apparurent vers le 7^e ou le 8^e jour.

d) Phosphaturie :

Chez certains malades ont pu déceler de la phosphaturie, mais c'est là, un incident irrégulier et peu fréquent. Peut-être doit-on en rendre responsable la médication alcaline adjuvante.

A l'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES, dans le service

de dermato-vénérologie au cours de la période pendant laquelle il fut jugé utile d'hospitaliser et de soumettre à des doses moyennes les urétrites dans un but d'expérimentation, aucun accident ou incident, aucun signe d'intolérance ne furent constatés. Par la suite, lorsque la méthode du traitement ambulatoire fut appliquée, cette absence d'accidents se confirma. Nous n'avons relevé parmi les troubles subjectifs : ni céphalée, ni asthénie, ni vertige, ni éblouissement. Dans de très rares cas l'ingestion de 693 amena un état nauséeux léger et passager.

Les troubles objectifs fréquemment rencontrés au cours de la thérapeutique par le 1162 F ou le 1399 F ne furent pas retrouvés ici : pas de poussées fébriles, pas d'œdèmes, pas d'éruptions, pas de troubles rénaux, etc...

Deux fois seulement, dans le SERVICE DE MÉDECINE GÉNÉRALE DU MÉDECIN-COLONEL MERSSEMANN nous avons pu noter des incidents bénins d'ordre cutané chez 2 sujets atteints de pneumonie. Le premier malade avait reçu pendant 2 jours, 4 grammes par jour de 693. Ces premières doses donnèrent lieu à de légers troubles digestifs (douleurs abdominales, crampes épigastriques, nausées) qui disparurent en 48 heures malgré la continuation de la médication (3 gr. par jour pendant 2 jours, puis 2 gr. par jour pendant 2 jours). A ce moment se produisit une desquamation furfuracée des ailes du nez, des pommettes et du front. Le traitement par le 693 fut malgré cela continué jusqu'à son terme (20 gr. en 8 jours) cependant que les symptômes cutanés s'apaisaient en une dizaine de jours.

Le deuxième malade présenta une desquamation analogue après 4 jours de traitement (4 gr., 4 gr., 3 gr., 3 gr.).

Des recherches furent, par ailleurs, entreprises pour déceler une atteinte du foie au cours de la médication par le 693. Dans ce but les urines de 37 sujets traités furent prélevées avant, au milieu et à la fin du traitement. La détermination du coefficient de Maillard permettait de dépister des symptômes possibles d'atteinte de la cellule hépatique. Cette étude nous a permis d'arriver aux résultats suivants :

37 cas étudiés.

Coefficient de Maillard inchangé.... 23 cas

Coefficient de Maillard augmenté.. 7 cas

Coefficient de Maillard diminué.... 6 cas

Coefficient de Maillard fortement
augmenté. 1 cas

Dans ce dernier cas, aucun incident clinique concomitant ne fut observé.

Ainsi avec le 693 utilisé à fortes doses, le coefficient de Maillard n'a augmenté que dans 21 % des cas.

CHAPITRE IV

ETUDE SPECTROGRAPHIQUE DE L'ULTRA FILTRAT DU SERUM AU COURS DE LA THERAPEUTIQUE SULFAMIDEE

Parallèlement à nos recherches cliniques, nous avons entrepris au laboratoire de Chimie biologique sous la direction de notre Maître, Monsieur le Professeur Florence, un travail sur le spectre d'absorption de l'ultra-filtrat du sérum sanguin au cours de la thérapeutique sulfamidée. C'est le résultat de cette étude que nous nous proposons de rapporter dans ce chapitre (1).

DESCRIPTION DES APPAREILS UTILISÉS ET PRINCIPES DE LA MÉTHODE.

Certains auteurs (Dhéré, Vlès, etc.) ont déjà étudié le spectre du sérum lui-même. Nous nous sommes proposé de simplifier la méthode en écartant les

(1) Nous tenons ici, à remercier notre camarade le docteur Paul Toussaint, assistant au laboratoire de chimie biologique, de nous avoir fourni pour cette étude les précieuses ressources de sa parfaite connaissance des techniques spectrographiques.

albuminoïdes du sérum par la technique de l'ultra-filtration (ultrafiltre de Brull) et de n'étudier ainsi que l'ultra-filtrat, c'est-à-dire un liquide ne contenant plus que quelques constituants (urée, acide urique, acides aminés, sucre, chlorure de sodium). On le dilue au $1/10^e$ dans de l'eau salée physiologique avant de dresser le spectre d'absorption dans la région de l'ultraviolet.

L'on sait que si on interpose sur le trajet d'un faisceau lumineux un corps absorbant (transparent ou en solution), l'on obtient un spectre d'absorption qui est caractéristique de la substance étudiée. La source lumineuse, que nous avons utilisée, était une lampe à hydrogène Gallois. Au sortir de cette lampe le rayon lumineux pénétrait dans le grand spectrographe de Jobin et Yvon, très dispersif, permettant de ne recevoir à l'autre extrémité de l'appareil que les faisceaux lumineux correspondant à la région de l'ultraviolet.

Sur le trajet du rayon lumineux on interposait la substance à étudier dans une petite cuve de quartz à faces parallèles (cuve de Jobin et Yvon).

La plaque photographique était contenue dans un châssis coulissant sur une glissière et susceptible de recevoir 14 positions bien définies dans le même axe transversal. Sur la même plaque on obtenait donc 14 spectres côte à côte, chacun d'eux correspondant à une position de la plaque et à une intensité particulière du faisceau lumineux. On réglait cette intensité par l'intermédiaire de deux volets laissant entre eux une fente plus ou moins grande, leur écartement

étant commandé au moyen d'une vis micrométrique à tambour gradué au 1/100 mm. Enfin, une échelle de longueur d'onde mobile était appliquée, en fin d'opération, au moyen d'un levier, sur la plaque photographique, en regard des spectres obtenus précédemment.

Telle est donc la description des appareils utilisés au cours de notre expérimentation. Quant au principe de la méthode il repose sur la loi de Beer-Lambert qui exprime le rapport existant entre l'intensité I du rayon qui atteint la substance absorbante et l'intensité I_0 du rayon qui en sort. Nous ne nous étendrons pas sur ce principe. Il suffira de savoir que pour une longueur d'ondes λ donnée, il existe une

certaine valeur du rapport col. $\frac{I}{I_0}$ correspondant à la bande d'absorption de la substance étudiée. Connaissant donc λ et col. $\frac{I}{I_0}$ pour chacun des 14 spectres obtenus sur la plaque photographique, on pourra facilement dresser la courbe spectrographique caractérisant la substance étudiée, col. $\frac{I}{I_0}$ étant porté en ordonnée et λ en abscisse.

Nous avons ainsi réalisé les spectres de l'ultrafiltrat du sérum sanguin de sujets traités par le 4462 F et par le 693. Auparavant, nous avons établi le spectre d'un sérum normal, pour pouvoir faire par la suite toutes les comparaisons utiles.

SPECTRE DANS L'ULTRA-VIOLET DE L'ULTRA-FILTRAT DU
SÉRUM.

Ce spectre est représenté par la courbe 1 de la
figure n° 1.

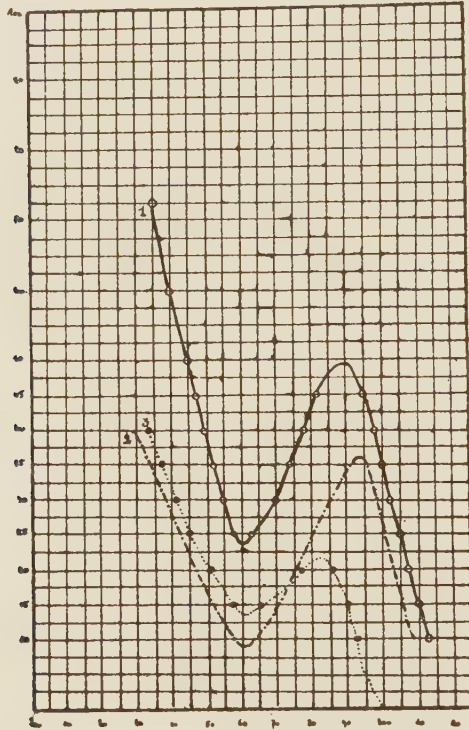


FIGURE 1

La courbe débute à λ 313, monte jusqu'au (col. $\frac{I}{I_0}$
= 48 ; λ = 290), redescend jusqu'au point (col. $\frac{I}{I_0}$
= 24, λ = 260) et remonte jusqu'à (col. $\frac{I}{I_0}$ = 72,
 λ = 235).

En résumé, la courbe du sérum d'un individu normal est constituée par deux branches montantes parallèles et par une branche descendante, réunies entre elles par deux sommets, l'un inférieur, l'autre supérieur. Cette allure générale est la même pour tous les sujets sains ; elle est cependant sujette à de légères variations même dans un organisme normal. Deux caractéristiques sont cependant constantes chez les sujets sains :

— *La position des sommets ;*

— *Le coefficient T*, obtenu en faisant le rapport des valeurs de

$$T = \frac{\text{col. } \frac{I}{I_0} \text{ correspondant à } \lambda \text{ 270}}{\text{col. } \frac{I}{I_0} \text{ correspondant à } \lambda \text{ 280}}$$

Dans les cas normaux, T est compris entre 1, 3 et 1, 4.

On peut d'autre part, étudier la *courbe résiduelle*. Pour l'obtenir, on trace la courbe d'absorption correspondant à une solution d'acide urique (courbe 2 de la fig. 1). De même on dresse les courbes de la tyrosine et du tryptophane. Partant de ces spectres étalons on peut tracer la courbe qui correspond à des doses d'acide urique, de tryptophane et de tyrosine égales à celles du sérum examiné. En soustrayant ces courbes de celle obtenue avec l'ultra-filtrat, on arrive

à une nouvelle figure : la courbe résiduelle, caractérisant l'ultra-filtrat débarrassé de son acide urique et de ses acides aminés (courbe 3, fig. 1).

SPECTRE DE L'ULTRA-FILTRAT DU SÉRUM DE MALADES
TRAITÉS PAR LE 1.162 F.

Nous avons fait une série de recherches sur l'ultra-filtrat de sérum de malades traités par le 1.162 F. Toutes les courbes obtenues présentaient les mêmes caractéristiques. Nous publions celle qui nous a paru résumer le mieux cette étude (fig. 2).

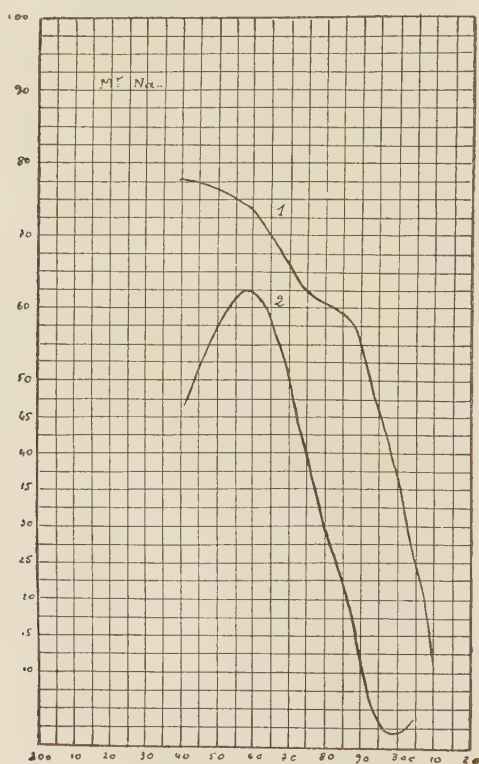


FIGURE 2

Il s'agissait d'un malade traité à l'hôpital Desgenettes par le para-amino-phényl-sulfamide pour une urétrite sans gonocoques. Nous avons fait la prise de sang alors que le sujet avait reçu 8 grammes de produit.

La courbe spectrographique de l'ultra-filtrat du sérum de ce malade permet de déceler des perturbations humorales indiscutables.

a) *Courbe totale* (fig. 2, courbe 1).

Elle prouve une absorption massive. L'allure générale est très différente de celle que l'on remarque dans le sérum d'un individu sain. La courbe est en effet plus élevée que normalement, comme le montre l'élévation caractéristique de ses sommets. Ceux-ci sont d'ailleurs écrasés. La ligne, normalement descendante qui devrait les réunir, forme un léger palier ascendant.

En résumé, l'on obtient une courbe formée par deux branches fortement ascendantes réunies par un léger palier lui-même ascendant.

Le coefficient T (dont nous avons dit qu'il est compris normalement entre 1,3 et 1,4) est ici égal à 0,95.

b) *Courbe résiduelle*.

Elle est très particulière : l'S qui caractérise la courbe résiduelle du sérum normal, est ici inversé (fig. 2, courbe 2).

SPECTRE DE L'ULTRA-FILTRAT DU SÉRUM DE MALADES TRAITÉS PAR LE 693.

Nos études ont porté sur plusieurs cas de malades

traités par le 693 aux doses classiques (posologie III de Durel). Nous rapporterons ici la courbe d'un sujet traité au service de dermatologie-vénérologie de l'hôpital Desgenettes pour une blennorrhagie aiguë dépis-

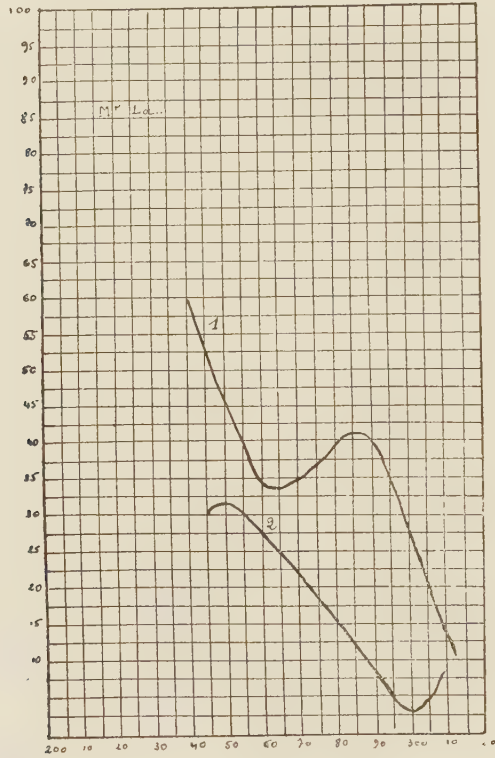


FIGURE 3

tée dès les premières heures de l'écoulement. Nous avons pratiqué la prise de sang au quatrième jour de traitement, alors que le sujet avait reçu 12 gr. de 693.

a) *Courbe totale* (fig. 3, courbe 1).

Elle est légèrement élevée et écrasée mais beaucoup moins que celle obtenue avec le 1.162 F. La branche

médiane va du sommet supérieur (col. $\frac{I}{I_0} = 41$) au

sommet inférieur (col. $\frac{I}{I_0} = 34$). Cette branche est

donc légèrement descendante et se rapproche plus de la normale que celle caractérisant le 1.162 F.

En résumé, courbe totale légèrement élevée et écrasée, mais d'allure générale sensiblement normale.

Le coefficient T présente une diminution légère = 1,15.

b) *Courbe résiduelle* (fig. 3, courbe 2).

Nous retrouvons, ici, le même S inversé que pour le 1.162 F.

Le sommet supérieur est à (col. $\frac{I}{I_0} = 31$ et $\lambda = 250$),

le sommet inférieur au point (col. $\frac{I}{I_0} = 3$ et $\lambda = 300$).

Nous avons retrouvé ces caractéristiques chez tous les sujets sur lesquels notre expérimentation a porté. Chez l'un d'eux les doses habituellement utilisées en clinique avaient été dépassées : la courbe était presque rectiligne, se rapprochant de celle produite par le 1.162 F.

Dans le tableau ci-dessous, nous comparons les résultats spectrographiques obtenus avec le 1.162 F et le 693.

	Allure générale	Branche médiane	Coefficient T	Courbe résiduelle
1162 F	Très élevée Très écrasée	Ascendante	0,95	S inversé
693	Légèrement élevée Légèrement écrasée	Descendante	1,15	S inversé

Il ressort donc de notre étude que le 693 apporte des perturbations humorales moins prononcées que le 1.162 F (à doses égales).

Cependant, pour l'un comme pour l'autre corps, on note une courbe résiduelle caractéristique. Nous avons cherché si le 693 pur ne donnerait pas une courbe spectrographique superposable à cette courbe résiduelle. Pour cela nous nous sommes procuré du 693 à l'état pur, et nous en avons préparé diverses solutions à des concentrations différentes. Dès nos premières recherches le 693 se révélait comme une substance extrêmement absorbante et il fallut descendre jusqu'à la concentration 1/60.000 pour obtenir une courbe spectrographique complète.

Nous avons réalisé ces diverses solutions en milieu acide, en milieu basique et en milieu neutre. La seule qui nous intéresse ici est celle du 693 en milieu neutre, l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine se trouvant dans l'organisme dans de telles conditions (courbe 2, fig. 4). La courbe se caractérise

par un large plateau à $\text{col. } \frac{I}{I_0} = 60$). On ne peut pas

la superposer à la courbe résiduelle du 693 dans le sang. Il semble donc que le 693, de même que le 1.162 F ne se trouvent pas dans l'organisme sous cette forme. On peut penser qu'il y a formation de produits secondaires de toxicité variable. Le 1.162 F

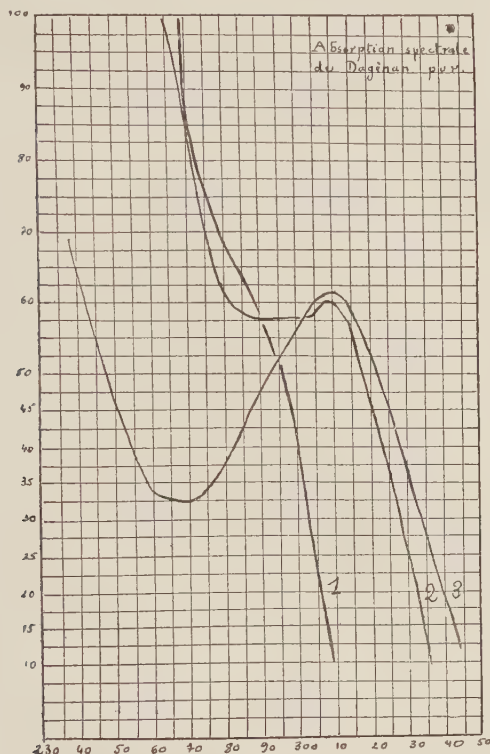


FIGURE 4

donnerait des produits secondaires plus toxiques que le 693, puisque à doses égales les perturbations humo-
morales sont plus considérables.

Nous résumerons donc cette étude de la façon sui-
vante :

— La présence dans l'organisme des dérivés sulfamidés se caractérise par des perturbations humorales plus ou moins considérables suivant les corps utilisés.

— Le 1.162 F provoque des modifications plus importantes que le 693. Sur ce point, le laboratoire vient confirmer les expérimentations cliniques, le 1.162 F donnant lieu, chez les malades, à des accidents plus marqués que ceux produits par le 693.

— Les dérivés sulfamidés ne se trouvent pas dans l'organisme sous leur formule normale mais donnent naissance à des produits secondaires.

Nous avons entrepris une semblable étude pour l'antibactérien 146 R. P. Nos premiers travaux portent sur un malade qui avait reçu 16 grammes de produit. La courbe spectrale se rapproche de celle obtenue chez les sujets traités par le 693. Elle est cependant moins élevée et non écrasée. Le facteur T se rapproche de la normale = 1,3. La courbe résiduelle, quoique plus élevée, tend vers la courbe résiduelle normale. L'antibactérien 146 R.P. semblerait donc moins toxique que les précédents dérivés sulfamidés. Sans doute l'expérimentation clinique viendra-t-elle vérifier cette notion. Il restera à étudier si la « détoxication » subie par ce nouveau corps lui a conservé l'indéniable activité du 693.

CHAPITRE V

COMMENTAIRES

Nous avons rapporté les principales statistiques publiées par différents auteurs et celles que nous avons relevées à Lyon dans les services de dermatologie-syphiligraphie de l'Antiquaille et de l'hôpital militaire Desgenettes. Il convient donc de tirer des pages précédentes les conclusions qui en découlent.

Depuis son apparition la chimiothérapie antigonococcique a donné lieu à de multiples controverses. De nombreuses enquêtes ont été entreprises à son sujet. C'est en se basant sur ces travaux que l'on peut aujourd'hui définir nettement ce que l'on est en droit d'exiger de cette nouvelle thérapeutique :

1° RAPIDITÉ D'ACTION ET FACILITÉ DU TRAITEMENT.

Ces deux premières conditions sont très étroitement liées. Dans l'intérêt même du malade il convient que le traitement soit à la fois facile à observer et suffisamment rapide pour ne le gêner en rien dans ses occupations personnelles. Nombre de complications observées avant l'introduction des dérivés sulfamidés

dans la thérapeutique de l'urétrite gonococcique étaient dues à la trop longue durée de traitement qu'exigeait la technique des lavages. Cette méthode prolongée et fastidieuse finissait par lasser les malades qui, ignorant la gravité de leur maladie abandonnée à elle-même, ne se soumettaient aux lavages qu'avec mauvaise volonté et ne tardaient pas à en diminuer le nombre, souvent à les suspendre définitivement.

D'autre part, la rapidité d'action a un intérêt prophylactique.

Van de Sype écrivait en 1935 : « La blennorragie reste une maladie si répandue parce que les diverses thérapeutiques que nous possédons actuellement ne donnent de guérison qu'après un temps trop long pour éviter sa transmission. *La valeur d'une thérapeutique de la blennorragie sera donc en fonction inverse du temps de guérison* ». Le meilleur test de l'excellence d'un traitement antigonococcique serait donc, pour cet auteur, la diminution de fréquence de la maladie, proportionnelle à la rapidité d'action.

L'on est donc en droit d'exiger d'une thérapeutique idéale de la blennorragie la rapidité d'action et la facilité d'observation du traitement dans l'intérêt même du malade et dans un but de prophylaxie sociale.

2° EFFICACITÉ INDISCUTABLE.

Il est à peine besoin de développer ce second point, toute thérapeutique nouvelle devant faire ses preu-

ves par rapport aux précédentes médications. Certes aucun traitement ne peut prétendre à la suppression définitive des échecs mais il importe que ceux-ci puissent être imputés, non pas à une faiblesse du médicament, mais à une résistance spéciale du terrain sur lequel il agit.

3° DISPARITION DÉFINITIVE DES RÉCIDIVES OU DES RISQUES DE COMPLICATIONS.

Cette exigence découle immédiatement des précédentes. Le traitement idéal de la blennorragie ne doit laisser place à aucun risque de complications par suite de sa rapidité d'action, de la facilité avec laquelle il sera observé, de son efficacité indiscutable. La technique des lavages, même parfaitement conduite, n'empêchait pas après de pseudo-guérisons, les récidives et les complications.

Le passage à la chronicité devenant un fait rare, les seules blennorragies à traiter seraient donc des urétrites aiguës prises aux premières heures de leur apparition et, par ce fait même, faciles à guérir.

Telles sont donc les qualités que doit remplir une thérapeutique antigonococcique idéale. Il est facile de voir que la médication sulfamidée y souscrit largement. En moins de quatre ans, les sulfamides ont fait leurs preuves. Les différentes statistiques que nous avons rapportées dans les précédents chapitres en sont un témoignage. Quel que soit le dérivé sulfamidé employé et quelle que soit la technique utilisée (chimiothérapie exclusive ou méthode

mixte), les chiffres notés par les auteurs et relevés par nous-même permettent de fixer la durée moyenne de traitement et la fréquence des succès aux proportions suivantes :

Succès : 53 à 98 % ;

Complications : 0 ;

Durée moyenne de traitement : 8 à 10 jours.

Nous pouvons alors rapprocher ces résultats de ceux obtenus par les précédents traitements (lavages, vaccins, gonacrine).

	Succès	Complications	Durée moyenne de traitement
Méthode des lavages	60 à 80 %	8,5 %	45 jours
Acridinothérapie.	50 %	3,4 %	Plus de 45 jours
Vaccinothérapie.	20 %	14,2 %	Plus de 45 jours
Médication sulfamidée	53 à 98 %	0	8 à 10 jours

La médication sulfamidée fait donc passer la durée de traitement de 45 jours à une dizaine de jours en moyenne et ne laisse pas place aux complications. Quant au chiffre des succès, il va sans cesse en s'accroissant par suite de l'introduction dans l'arsenal thérapeutique de médicaments sulfamidés nouvelles.

Nous ne comparerons dans ces commentaires que le 1.162 F, le 1.399 F et le corps 693. D'autres dérivés sulfamidés ont été mis au point (albucid-146 R.P.). Les travaux entrepris à leur sujet ne sont pas encore

suffisamment avancés pour nous permettre d'en faire état.

1162 F et 1399 F

Dès l'introduction de ces deux corps dans le traitement de la blennorragie, des succès indiscutables furent obtenus. Des expérimentations nombreuses permirent rapidement de se rendre compte des progrès accomplis.

Un premier point parut rapidement évident : il convient de traiter l'urétrite gonococcique dès les premières heures de sa découverte et d'utiliser une posologie forte (4 à 5 gr. par jour). C'est ainsi que Dees et Colston donnaient 4 gr. 50 les deux premiers jours, Durel 5 gr., etc. Ces doses donnèrent lieu à de forts beaux succès chez certains malades, chez d'autres au contraire elles provoquèrent des incidents souvent alarmants : pour le 1.162 F, accidents digestifs (diarrhée, anorexie, coliques, etc.), accidents généraux (asthénie, amaigrissement, céphalée, etc.), accidents hématologiques (cyanose); pour le 1.399 F, accidents digestifs (surtout ictère), cyanose beaucoup plus fréquente que pour la précédente médication. De quelque ordre qu'ils soient il est avéré que ces accidents ne se produisent qu'avec des doses fortes de produit. Certains auteurs utilisèrent alors une nouvelle technique : chimiothérapie à doses faibles associées aux lavages. L'on se trouva donc en présence de deux méthodes dont les indications respectives furent discutées. Nous en avons

rapporté les résultats que nous résumerons dans le tableau suivant :

		Succès	Durée de traitement	Incidents et accidents
1162 et 1399	Chimiothérapie pure.	30 à 70 %	10 à 12 jours	1/3 incident 1/3 accident
	Méthode mixte	50 à 80 %	10 à 15 jours	1/3 incident

Avec la méthode mixte le coefficient de Maillard est augmenté dans 77 % des cas. Ainsi après quelques mois d'expérimentation il devenait avéré que la chimiothérapie exclusive devait être réservée par suite des risques d'incidents et d'accidents qu'elle entraîne, à un petit nombre de cas : blennorragies aiguës dépistées aux premières heures, la thérapeutique sulfamidée pouvant réaliser à forte posologie un véritable traitement abortif. Dans toutes les autres manifestations gonococciques le 1.162 F et le 1.399 F devaient être employés en même temps qu'un traitement local sous forme de grands lavages.

Ces résultats étant acquis, on pouvait donc déplorer à cette époque de voir la découverte de Domagk ne pas répondre pleinement aux espérances que les vénérologues avaient fondé sur elle. Certes les nouveaux produits utilisés permettaient de diminuer la durée du traitement et les risques de complications en assurant une guérison définitive. Néanmoins, l'on avait pensé pouvoir mettre fin à la technique fastidieuse des lavages et cependant la nouvelle chimio-

thérapie antigonococcique condamnait à la continuer si l'on voulait éviter les accidents d'intolérance.

La véritable chimiothérapie, la chimiothérapie exclusive n'était pas réalisable avec le 1.162 F ou le 1.399 F.

Corps 693

L'introduction de ce corps dans le traitement de la blennorragie venait alors apporter de nouveaux éléments d'espoir. Dès les premières expérimentations il se révélait que le 693 permettait de reprendre la chimiothérapie exclusive que le 1.162 F et le 1.399 F n'avaient pas rendu possible.

De nombreuses études furent continuées dans ce but et permettent d'aboutir aujourd'hui aux conclusions suivantes :

— Le 693 peut être utilisé à dose forte sans provoquer d'accidents;

— L'association de lavages à la médication par le 693 n'a pas amené de résultats meilleurs, ni diminué la durée du traitement;

— L'emploi de l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine a parfois donné lieu à des incidents minimes. Ceux-ci apparaissent avec les doses des premiers jours et disparaissent par réduction de la posologie. La constatation de ces incidents ne doit pas faire interrompre le traitement.

— Les incidents observés sont le plus souvent d'ordre digestif et dans ce cas améliorés par les alcalins, quelquefois d'ordre général (céphalées, ver-

tiges). Beaucoup plus rarement on a pu constater des éruptions cutanées;

— Le retentissement hépatique est beaucoup moins fréquemment observé qu'avec les corps précédents. A l'hôpital Desgenettes nous n'avons relevé une augmentation du coefficient de Maillard que dans 21 % des cas, cette augmentation étant toujours légère;

— Le traitement par le 693 doit être entrepris dès que l'urétrite gonococcique est dépistée;

— La posologie III de Durel est celle qui semble convenir le mieux :

4 gr. le premier jour

4 gr. le deuxième jour

3 gr. le troisième jour

3 gr. le quatrième jour

2 gr. le cinquième jour

2 gr. le sixième jour

1 gr. le septième jour

1 gr. le huitième jour

soit au total 20 grammes en huit jours;

— Le traitement par le 693 nécessite 6 à 10 jours pour venir à bout d'une blennorragie aiguë;

— Le 693 à doses fortes, à l'exclusion de tout soin local permet d'obtenir 90 à 97 % de succès;

— Les échecs doivent être imputés non à un manque d'action du médicament, mais à une résistance spéciale du terrain : sujet s'accoutumant à la médication (d'où nécessité d'utiliser d'emblée des doses fortes pour éviter ce que Gaté a appelé la *mithridatisation*) ; sujet éliminant trop rapidement le pro-

duit actif; foyers spéciaux tels que abcès, kyste (dans ce cas, l'on sera obligé d'associer au 693 un traitement local); maladies concomitantes telles que la syphilis (Milian). On a d'autre part parlé de races de gonocoques réfractaires à la chimiothérapie.

Nous terminerons ce chapitre de commentaires par un tableau où nous réunirons les différents corps étudiés dans ce travail :

Corps employé	Méthode utilisée	Succès	Durée	Incidents	Elévation du K de Maillard
1162 F et 1399 F	Chimiothérapie + lavages	50 % à 80 %	10 jours à 15 jours	1/3 des cas	77 % des cas
693	Chimiothérapie exclusive	90 % à 97 %	6 jours à 10 jours	Rarement	21 % des cas

Les études spectrographiques de l'ultra-filtrat du sérum au cours de la thérapeutique sulfamidée ont montré, dans notre précédent chapitre, que la clinique et le laboratoire concordent parfaitement.

L'utilisation du 1.162 F et du 1.399 F à forte dose (4 grammes) provoque des perturbations humorales considérables, témoins du retentissement profond sur l'organisme de la médication qui ne pourrait être continuée plus longtemps sans provoquer des accidents cliniques graves. Au contraire, la présence du 693 dans le sérum ne s'y caractérise que par une courbe spectographique plus proche de la normale, mettant bien en évidence la toxicité moindre de l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine à dose égale

par rapport au 1.162 F et au 1.399 F. Il apparaît enfin que les dérivés sulfamidés se trouvent dans l'organisme sous forme de produits secondaires plus ou moins toxiques.

En résumé, le corps 693 remplit toutes les conditions que l'on est en droit d'exiger dans le traitement de la blennorragie masculine : rapidité d'action, facilité de traitement, efficacité indiscutable, disparition des récidives et des complications. Après 4 années de travail les efforts conjugués des expérimentateurs ont fait faire à la chimiothérapie antigonococcique des progrès considérables.

Déjà depuis quelques mois, d'autres dérivés sulfamidés ont été mis au point : le para-amino-phényl-sulfamido-acétylamide (albucid) et le 146 R.P. Ces corps ont pour caractéristique d'être « détoxiqués ». D'après nos premières expérimentations ils ne nous paraissent pas plus actifs que le 693, mais ils sembleraient encore moins toxiques que ce corps.

CHAPITRE VI

INTERET DES DERIVES SULFAMIDES DANS L'ARMEE

1° Le traitement de la blennorragie dans l'armée avant la découverte des dérivés sulfamidés

Le problème de la blennorragie se pose dans l'armée avec un intérêt tout particulier. Maladie de l'adulte jeune, l'urétrite gonococcique se rencontre avec une relative fréquence chez le soldat. De plus, le séjour dans les grandes villes, les entraînements de la vie de garnison et enfin le célibat, qui est la conséquence presque forcée de la vie militaire, vont être autant de causes favorisant à la contagion vénérienne.

Certes la blennorragie est celle des maladies vénériennes dont la gravité est la moindre : elle entraîne cependant des complications qui obligent à considérer le gonorrhéique comme un malade. Et ces complications pouvant aboutir à la stérilité, il importe que ne soient pas rendus à la vie civile, après leur service militaire, des sujets jeunes, mais incapables de donner à la nation les enfants qu'ils lui

doivent. Dans la période actuelle où la question de la dénatalité se pose d'une façon si angoissante, c'est là un des côtés du problème qui impose un traitement de la blennorragie rapide et définitive ne laissant place à aucune possibilité de récidives et de complications.

En outre, la blennorragie va interdire à l'homme de poursuivre son instruction militaire pendant une période plus ou moins longue, inconvénient déjà grave en temps de paix, mais combien plus en temps de guerre. Aussi faudra-t-il s'appliquer à utiliser les méthodes les meilleures, les plus rapides à guérir pour assurer la réintégration des soldats dans leurs fonctions militaires dans des délais qui ne gênent en rien la bonne marche de celles-ci.

Ces divers aspects du problème de la blennorragie ont toujours constitué une des principales préoccupations des médecins de l'armée comme le met en évidence l'étude de la lutte antigonococcique en milieu militaire.

De 1862 à 1874, la nomenclature des maladies de la statistique de l'armée ne comportait sous le titre « maladies virulentes et contagieuses » que la syphilis primitive et la syphilis constitutionnelle. Il n'y avait donc place ni pour la blennorragie qu'il fallait ranger dans la syphilis primitive, ni pour le chancre simple.

A partir de 1874, une nouvelle nomenclature comprenant cette fois trois groupes distincts : syphilis, chancre mou, blennorragie, permet aux statistiques de prendre toute leur valeur.

En 1894, A. Marvaud, médecin-chef de l'hôpital Villemanzy, évalue dans un livre sur « les maladies du soldat » la proportion des maladies vénériennes pour la période 1876-1880 à 61 pour 1.000 et sur 1.000 vénériens, il constate 682 blennorragies, 178 chancres mous et 140 cas de syphilis. On voit donc que, déjà à cette époque, l'urétrite gonococcique était une affection très répandue dans l'armée. Par la suite, la maladie accusa un décroissance assez marquée. On note pour la période qui s'étend de 1876 à 1890 les chiffres suivants pour 1.000 hommes :

1876 = 42,5	1881 = 31,7	1886 = 31,1
1877 = 42,8	1882 = 36,5	1887 = 33,4
1878 = 40,3	1883 = 35,9	1888 = 29,8
1879 = 41,1	1884 = 31,8	1889 = 28,3
1880 = 41,4	1885 = 32,4	1890 = 27,9

En 1890, l'armée française comptait sur 23.327 vénériens : 14.848 blennorragies et complications. Ce chiffre considérable permet d'apprécier la gravité d'une maladie qui écarte des exercices militaires un si grand nombre de sujets en les condamnant à l'inaction soit à l'infirmérie, soit à l'hôpital pour une durée de traitement plus ou moins longue. C'est ce qu'indique le tableau suivant emprunté à la statistique médicale de 1890.

	Nombre de malades			Nombre de journées de traitement		Moyenne de journées de traitement par malades	
	infirmérie	Hôpital	Total	infirmérie	Hôpital	infirmérie	Hôpital
Blennorragies.	12.405	2.443	18.848	305.719	73.663	24	30

En 1892 la nouvelle méthode des lavages au permanganate de potasse proposé par Janet s'imposa rapidement en milieu militaire. D'une efficacité indiscutable, cette technique eut l'immense avantage de diminuer jusqu'à les rendre exceptionnels les échecs qui jusque-là, n'étaient pas rares.

A partir de 1905, on pouvait constater une diminution de la fréquence de l'infection gonococcique. La lecture d'un article du médecin principal L. Batut est à cet égard particulièrement intéressante. Il ressort de cette publication que, à cette époque, les corps d'armée de Rouen et de Marseille avaient le triste privilège de venir largement en tête de liste dans le classement général des maladies vénériennes. Cette constatation peut encore être faite aujourd'hui : les corps d'armée les plus éprouvés sont ceux proches des grands ports de mer (Le Havre, Rouen, Marseille, Nice). Seules les troupes nord-africaines les dépassent et de beaucoup sous ce rapport. Et c'est en qualité de médecin militaire d'un corps d'armée particulièrement riche en maladies vénériennes (XV^e corps, région de Marseille) que Batut peut dresser une importante statistique dont nous ne rapporterons que le tableau suivant :

	1905	1906	1907	1908
Blennorragies traitées à l'hôpital	2.646	2.830	3.041	2.673

Soit pour les quatre années: 11.190 blennorragies traitées à l'hôpital.

En 1908, 17,66 0/00 des effectifs en France et 50,7 0/00 en Algérie-Tunisie étaient atteints d'urétrite gonococcique. Pendant toute cette période la méthode des lavages continuait à être pratiquée avec succès dans la plupart des cas, mais elle n'abaissait pas la durée du traitement qui pouvait s'étendre de 25 jours, environ, au minimum, à trois mois au maximum. L'on peut évaluer à 45 jours la moyenne de journées de traitement par malade à cette époque. D'autres antiseptiques entraient aussi dans la pratique courante (nitrate d'argent, etc.) mais leur emploi ne diminuait pas la durée du traitement.

La guerre de 1914-1918 devait apporter une recrudescence de maladies vénériennes et par la suite de blennorragies.

Sur 1.423 vénériens en traitement à l'hôpital Michel-Lévy de Marseille au cours de l'année 1916, on pouvait relever 365 blennorragies, c'est-à-dire une proportion de 3,89, soit plus du double du chiffre observé en 1890 (1,57). Cette floraison de blennorragies et plus généralement de maladies vénériennes dès les premiers mois de la guerre est facile à expliquer. Pour les hommes n'ayant pas encore quitté leur dépôt et peu préoccupés du sort de leurs familles mises à l'abri du besoin par les allocations, l'encombrement des casernes, les déficiences du couchage, la monotonie première de la vie militaire, étaient autant de causes favorisant la contamination vénérienne et de plus qu'importait telle ou telle considération de retenue morale devant le danger qu'ils allaient affronter ! Et pour ceux qui

revenaient du front, permissionnaires ou évacués, combien pesaient peu les principes de morale et de continence après les dangers courus. Aussi la courbe de fréquence des maladies vénériennes montait-elle rapidement et le danger était si grand que Vedel pouvait dire en 1916 : « Il faut appliquer les méthodes les meilleures, les plus rapidement aptes à éviter les contagions, à préserver et à guérir, pour sauvegarder la race et assurer l'utilisation complète des hommes, en vue du but qui doit être la seule raison de nos activités respectives ». Pendant ces années de guerre les lavages antiseptiques, bien que bannissant les risques d'échec, ne constituaient cependant pas une technique assurant une récupération rapide des effectifs. De plus la méthode de Janet nécessitant un personnel médical important pour examiner fréquemment tous les malades et régler pour chacun la concentration de son lavage, détournait de ce fait pour les seuls blennorragiens des activités qui auraient dû s'exercer exclusivement aux soins des blessés. Les quatre années de 1914 à 1918 devaient s'écouler sans que le problème ait reçu une solution meilleure.

Après la guerre, la proportion des blennorragies redescendait à un chiffre plus faible, peu différent de celui constaté avant 1914 et ne subissait pas de grosses oscillations au cours des années suivantes.

En 1925, avec les expérimentations de Jausion au Val-de-Grâce s'ouvrait un ère nouvelle et, à partir de cette époque, de nombreuses techniques allaient être essayées.

En février 1926, Jausion publiait les résultats du traitement de 165 blennorragies par la gonacrine (injections intraveineuses de 5 cc. d'une solution à 2 %). Il obtenait 153 succès, dont :

23 en moins de 5 injections;

43 en 5 à 10 injections;

66 en 10 à 20 injections;

13 en 20 à 25 injections;

8 en 25 à 40 injections.

Les injections étaient pratiquées tous les 2 jours la durée minimum de traitement était donc de 10 jours, la durée maximum de 80 jours. On peut donc évaluer à 40 à 45 jours la durée moyenne de traitement.

Par la suite Morvan recueillant au Val-de-Grâce 665 observations de blennorragies traitées à la gonacrine, a noté :

229 guérisons en 15 à 40 jours;

117 succès relatifs qu'il fallut compléter par des lavages au permanganate;

319 échecs absolus;

26 complications (orchépididymites, prostatites);

16 intolérances au traitement.

Le traitement de la blennorragie par la gonacrine présente des avantages : il est peu astreignant et ne nécessite qu'un personnel médical et un matériel réduit. Mais il ne donne que 50 % environ de résultats satisfaisants, présente des contre-indications étendues, peut provoquer des accidents et surtout ne constitue pas une technique plus rapide que celles précédemment employées. L'application de la gona-

crine dans le traitement de l'urétrite gonococcique, n'amenant pas ce facteur de rapidité si important en milieu militaire, ne s'est pas généralisée. Elle n'en a pas moins ouvert à la thérapeutique de la blennorragie une voie nouvelle : la chimiothérapie qui allait permettre la mise au point de substances à action antigonococcique dans un minimum de temps.

Parallèlement à l'acridinothérapie une série de tentatives étaient faites pour traiter la blennorragie par des méthodes biologiques. C'est ainsi que la sérothérapie et la vaccinothérapie, spécifiques ou non, furent expérimentées dans l'urétrite aiguë mais ne donnèrent pas les résultats que l'on pouvait attendre. Par contre, dans le traitement des complications, ces méthodes permirent d'obtenir d'intéressants succès thérapeutiques et actuellement l'emploi de ces techniques s'est limité à ces cas. Tels étaient donc pendant ces dernières années, les divers traitements de la blennorragie, mais la méthode des lavages était de beaucoup la plus employée en pratique civile et militaire. Nous rapporterons à cet égard les conclusions de la thèse de Morvan (1928) sur le traitement de la blennorragie dans l'armée (expérimentations faites au Val-de-Grâce).

« Près de 1.000 blennorragies traitées par les trois
« grands modes de traitement moderne : lavages,
« vaccinothérapie, acridinothérapie, amènent à con-
« clure que la méthode des grands lavages est
« actuellement la meilleure, la plus rapide, la plus
« efficace.

« La méthode des lavages n'a guère donné d'insuccès, tandis que l'acridinothérapie ne nous a donné que 50 % de résultats favorables et la vaccinothérapie seulement 20 %.

« Les lavages exécutés par les malades eux-mêmes ont donné 8,5 % de complications, dont 4,7 % d'orchépididymites; les vaccins nous ont donné 14,2 % d'orchépididymites tandis qu'au cours du traitement acridinique on en observe 3,4 %.

« La durée de traitement par lavages a été en moyenne de 45 jours, elle n'a excédé deux mois que dans 20 % des cas. Cette durée est plus irrégulière lorsqu'on emploie vaccins ou gonacrine et elle est en moyenne plus grande ».

Les statistiques faites au cours de l'année 1937, à l'hôpital militaire de Desgenettes sont en parfait accord avec ces conclusions. Jusqu'à cette époque, les militaires atteints de blennorragie étaient traités pour la plupart à l'infirmerie de leur corps où ils subissaient le traitement classique par les grands lavages. Mais nombreux étaient ceux chez lesquels, la guérison semblant être obtenue, la cessation du traitement amenait la réapparition de l'écoulement et la blennorragie chronique ne tardait pas à s'installer. Des complications venaient alors s'ajouter au tableau clinique. L'infection locale tendant à passer à la chronicité ou se compliquant, la nécessité d'un traitement particulièrement sérieux sous une surveillance médicale constante imposait l'entrée à l'hôpital pour un séjour le plus souvent prolongé. Nous citerons à ce sujet, l'observation typique du

soldat T.. atteint d'urétrite à gonocoques, affection qui avait débutée à Casablanca où un traitement entrepris à l'hôpital, semblait avoir réussi. Guéri, le sujet rentre en France, mais l'écoulement urétral reprend et impose l'entrée à l'hôpital militaire de Lyon. Traitement par les grands lavages du 8 juin au 17 juillet; le canal est complètement asséché; le malade part guéri. Mais bientôt une récurrence avec douleurs du genou droit le ramène à l'hôpital où le traitement (permanganate, microvax, santal) est repris le 3 août et aboutit le 11 septembre à une disparition complète de l'écoulement. Le sujet quitte l'hôpital mais y rentre bientôt le 30 septembre : reprise de l'urétrite. Le traitement est recommencé jusqu'au 8 octobre, puis, après une nette amélioration, est continué au corps où il aboutit enfin à la guérison définitive.

Cette observation, qui pourrait être complétée par beaucoup d'autres, met bien en évidence la longueur du traitement par les grands lavages, l'incertitude d'une guérison définitive par cette méthode et la fréquence des rechutes et des complications.

Pour la seule période de septembre-octobre-novembre 1937, sur 22 blennorragies hospitalisées à Desgenettes, nous avons relevé :

- 8 blennorragies aiguës sans complications ;
- 14 blennorragies chroniques ;
 - 2 sans complications;
 - 2 arthrites;
 - 9 épидидymites et orchépididymites;
 - 1 prostatite.

La durée moyenne de l'hospitalisation a été de 30 à 40 jours environ. Ajoutons que les malades sortant de l'hôpital n'étaient pas complètement guéris, mais rejoignaient leur corps après une nette amélioration. Le traitement était donc continué à l'infirmerie du régiment pendant un certain temps.

En résumé, jusqu'à la fin de 1937, les blennorragiques de l'armée étaient éloignés de leurs fonctions militaires pour une durée moyenne de 45 jours au cours de laquelle ils suivaient à l'infirmerie de leur corps un traitement qui, tout en supprimant presque totalement les possibilités d'échecs, étaient loin d'être exempt de risques de complications, imposant par leur apparition l'entrée à l'hôpital.

L'introduction des dérivés sulfamidés dans le traitement de l'urétrite gonococcique devait apporter à la question de la blennorragie dans l'armée, une orientation nouvelle.

2° Le traitement de la blennorragie dans l'armée après la découverte des dérivés sulfamidés

Nous avons dans un précédent chapitre mis au point qu'un traitement idéal de la blennorragie devait satisfaire à plusieurs conditions :

- Rapidité d'action et facilité du traitement;
- Efficacité réelle;
- Disparition des risques de complications ou de passage à la chronicité.

Si ces conditions sont indispensables en pratique

civile, elles le sont encore bien plus dans l'armée, tout particulièrement la première d'entre elles.

Nous avons déjà dit que tout traitement doit, pour être profitable, ne demander aux malades que le minimum d'effort pour ne pas risquer de les lasser par des techniques fastidieuses. Cette exigence est encore bien plus impérieuse en matière militaire. En effet, la psychologie du soldat malade n'est pas celle du même sujet traité en clientèle civile et c'est là un point sur lequel il y aurait beaucoup à dire. Le changement complet de mode d'existence, le contact quotidien avec des camarades nouveaux, parfois de mauvais conseil, tout cela pourra transformer l'individu, qui, lorsque son état nécessitera un traitement minutieux, présentera dans son accomplissement une mauvaise volonté dont il se repentira plus tard. Il apparaît donc nettement que la thérapeutique sulfamidée satisfait à la première condition. Loin de rebuter comme les lavages le sujet qui est soumis, elle le séduira au contraire par sa simplicité qui constituera un gage sûr de la bonne observation du traitement.

Cette première caractéristique jointe à la certitude d'une médication d'une efficacité réelle et sans risque montre d'emblée les progrès réalisés en milieu militaire par l'emploi des dérivés organiques du soufre.

Le soldat atteint d'urétrite gonococcique trouvera à l'infirmerie de son corps le médicament qui lui est nécessaire. Il suivra alors un traitement qui assurera sa guérison dans un minimum de temps.

Comme il ressort des statistiques que nous avons relevées à Desgenettes, la méthode ambulatoire permet d'obtenir des résultats parfaits. Le blennorragique ne sera plus obligé de demeurer à l'infirmerie et encore moins d'entrer à l'hôpital. Certes, il sera utile de le dispenser de toute tâche pénible pendant la durée du traitement. Néanmoins, le soldat ne sera écarté en temps de paix de ses exercices militaires et en temps de guerre de son poste que pour une courte durée qui ne gênera en rien la bonne marche de son service.

D'autre part, la médication sulfamidée faisant disparaître toutes possibilités de récive ou de complications, les services de dermatologie-vénérologie des hôpitaux militaires ne seront plus encombrés comme autrefois par ces blennorragies rebelles, ces arthrites ou ces orchépididymites à gonocoques, etc., qu'un traitement, même minutieux et prolongé, n'arrivait souvent pas à guérir définitivement.

Enfin, les complications de la blennorragie devenant de plus en plus rares, les soldats atteints d'urétrite gonococcique au cours de leur service militaire seront rendus à la vie civile en parfaite santé et susceptibles de constituer une famille.

L'on pourrait donc grouper sous deux titres les différents intérêts que présentent les dérivés sulfamidés dans le traitement de la blennorragie en milieu militaire :

I. — *Intérêt individuel :*

— Traitement rapide et facile à suivre;

- Traitement efficace et bannissant les complications.

II. — *Intérêt social :*

- Récupération rapide des effectifs;
- Désencombrement des infirmeries régimentaires et des hôpitaux militaires;
- Assurance de rendre à la vie civile des sujets capables de fonder une famille.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement de la blennorrhagie masculine a fait des progrès considérables avec la découverte des dérivés sulfamidés.

II. — Actuellement, parmi les nombreux dérivés organiques du soufre, mis au point, trois ont particulièrement retenu l'attention :

Le 693, le 1.162 F, le 1.399 F.

III. — Le 1.162 F et le 1.399 F employés seuls guérissent une forte proportion de malades (30 à 70 %) en 10 à 12 jours, mais il faut alors les prescrire à des doses qui peuvent provoquer des incidents (céphalées, asthénie, vertiges, fièvre, éruption, troubles rénaux, digestifs, hépatiques, etc.) et quelquefois des accidents (cyanose — surtout avec le 1.399 F — anémie, agranulocytose, hypogranulocytose, etc.). On est donc obligé d'associer à la chimiothérapie exclusive une thérapeutique locale (lavages, etc.) qui, en permettant de réduire les doses du produit utilisé, supprime de ce fait les accidents et diminue la fréquence des incidents (1/3 des cas). Par cette méthode mixte on obtient 50 à 80 % de succès en 10 à 15 jours.

IV. — La chimiothérapie de la blennorrhagie est aujourd'hui réalisable à *l'exclusion de tous soins locaux* depuis la mise au point de l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine ou corps 693.

V. — D'après les différents auteurs et notre expérimentation personnelle, la posologie III de Durel (4 grammes les 2 premiers jours, 3 grammes les 2 jours suivants, 2 grammes le 5^e et le 6^e jour, 1 gramme les deux derniers jours; au total 20 grammes en 8 jours) a donné les meilleurs résultats = 90 à 97 % de succès en 6 à 10 jours.

VI. — L'emploi du 693 a parfois donné lieu à des incidents d'ordre digestif (améliorés par les alcalins) et quelquefois d'ordre général (céphalée, vertiges, asthénie, etc.). Ces incidents, rares et toujours légers, apparaissent aux premiers jours du traitement et disparaissent à la simple réduction des doses de la posologie dégressive. Beaucoup plus rarement on a pu constater des éruptions (urticariennes, rubéoliformes, etc.).

VII. — Alors que le coefficient de Maillard est augmenté dans 77 % des cas au cours de la thérapeutique par le 1.162 F et le 1.399 F, l'ingestion du 693 ne provoque d'atteinte hépatique que dans 21 % des cas (expérimentations de l'hôpital militaire Desgenettes).

VIII. — Les échecs du 693 dans le traitement de la blennorrhagie (3 à 10 %) doivent être imputés soit à

une résistance spéciale du terrain (accoutumance ou mithridatisation du sujet; élimination massive; foyers spéciaux tels que kystes ou abcès); soit à l'existence d'une affection concomitante telle que la syphilis (Milian), soit peut-être, par suite d'une résistance particulière de races de gonocoques réfractaires à la chimiothérapie.

IX. — Le 693 a été utilisé avec succès par voie parentérale.

— Voie intramusculaire :

8 cc. par jour de 693 sodé à 25 % (2 gr.) en 2 injections pendant 5 jours.

— Voie intraveineuse :

8 cc. de 693 sodé par jour pendant 3 jours, puis 4 cc. par jour pendant 3 jours .

X. — La thérapeutique sulfamidée aux doses cliniques ne lèse pas le testicule, mais diminue simplement le nombre des spermatozoïdes emmagasinés dans les voies génitales. Cette spermatotoxie n'est que transitoire et le nombre des spermatozoïdes, bien que diminué, est cependant suffisant pour assurer la fonction reproductrice. Les divergences constatées entre les différents auteurs résultent de la difficulté que présentent les numérations de spermatozoïdes.

XI. — L'étude spectrographique de l'ultra-filtrat du sérum sanguin des sujets traités par les sulfamides nous a permis d'aboutir aux résultats suivants :

— La présence dans l'organisme des dérivés sulfamidés se caractérise par des perturbations humorales décelables par les méthodes spectrographiques (spectrographe de Jobin et Yvon) et plus ou moins considérables suivant les corps utilisés.

— Le 1.162 F provoque des modifications humorales plus importantes que le 693, comme le prouvent l'élévation et l'écrasement de la courbe spectrale du para-amino-phényl-sulfamide par rapport à l'allure générale plus normale de la courbe spectrale de l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine.

— Les dérivés sulfamidés ne se trouvent pas dans l'organisme sous leur formule normale mais donnent naissance à des produits secondaires (comme le met en évidence l'examen de la courbe résiduelle).

XII. — L'introduction des dérivés sulfamidés dans le traitement de la blennorrhagie dans l'armée revêt un double intérêt :

1° Intérêt individuel :

traitement rapide et facile à suivre ;

traitement efficace et bannissant les complications ;

2° Intérêt social :

récupération rapide des effectifs ;

désencombrement des infirmeries régimentaires et des hôpitaux militaires ;

assurance de rendre à la vie civile des sujets capables de fonder une famille.

XIII. — D'autres dérivés sulfamidés sont actuellement à l'étude : la para-amino-phényl-sulfamido-acétylamide et l'antibactérien 146 R.P. Ces corps sont

des dérivés organiques du soufre « *détoxiqués* ». De fait, d'après les premiers travaux, ils paraissent mieux tolérés que les précédents. Les recherches spectrographiques que nous avons commencées au sujet du 146 R.P. coïncident avec ces données. Les études cliniques ultérieures diront si, à toxicité moindre, ces nouveaux corps ont une efficacité au moins égale à celle du 693.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
FLORENCE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Juin 1939

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

I. — LE TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE PAR LES SULFAMIDES

Nous ne citons parmi les travaux suivants que ceux se rapportant directement à l'étude clinique du traitement de la blennorragie par les dérivés sulfamidés.

En ce qui concerne la bibliographie relative aux expérimentations de laboratoire, on se rapportera à :

CAMBASSÈDES (J. E.). — Recherches sur la chimiothérapie de la blennorragie par les dérivés organiques du soufre (*Thèse Marseille*, 1938).

PELLERAT (J. P.). — Chimiothérapie sulfamidée ou sulfonée de la blennorragie féminine (1162 F et 1399 F) (*Thèse Paris*, 1938).

POULAIN (P.). — Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés (*Thèse Paris*, 1936).

Par ailleurs, on consultera :

Séance spéciale consacrée au traitement de la blennorragie par les médications sulfamidées (Société Française de dermatologie et syphiligraphie, filiale de Lyon, 18 février 1938).

— Id., janvier 1939.

Conférence de chimiothérapie de la blennorragie (La prophylaxie antivenérienne, mars 1938).

— Id., mars 1939.

- ANWYL-DAVIS (T.). — Sulfanilamide dans les infections gonococciques (*Brit. Med. J.*, 11 septembre 1937, p. 553).
- ARCHER et DISCOMBE. — Sulfhémoglobinémie, ses causes et sa prévention (*Lancet*, 21 août 1937, p. 432-435).
- BARBEILLON (P.). — Traitement abortif de la blennorragie de l'homme (*Feuillets médicaux*, août 1937).
- Chimiothérapie de la blennorragie par la para-amino-phényl-sulfamide (*Soc. de Méd. de Paris*, 11 février 1938).
- Etat actuel de la chimiothérapie antiblennorragique (*Journal des Praticiens*, n° 16, 1938).
- Résultats du traitement superabortif de la blennorragie (*Bull. Soc. Franç. d'Urologie*, n° 6, 1938).
- Traitement superabortif de la blennorragie (*Siècle médical*, n° 284, 1^{er} décembre 1938, p. 1 et 8).
- BARBEILLON et GARIBALDI (A. S.). — Expérimentation du 1162 F dans la blennorragie (*Bull. de la Soc. Franç. d'Urologie*, n° 1, 1938).
- Sulfamides dans la blennorragie masculine (*Journal des Praticiens*, 21 janvier 1939).
- BARBEILLON et TORRES (F.). — Troubles de la spermatogénèse par les sulfamides (*Journal des Praticiens*, n° 29, 1938).
- BATCHELOR, LEES, MURREL et BRAINE. — Le traitement de la blennorragie par le 693 (*Brit. Méd. Journal*, 3 décembre 1938).
- BENDA et PALAZZOLI. — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux dérivés organiques du soufre dans la blennorragie (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 29 octobre 1937).
- BLUM (P.), BRALEZ (J.) et LARDAT (M.). — Enquête sur la chimiothérapie de la blennorragie (*Vie Médicale*, janvier, février 1938).

- BONNET. — Traitement de la blennorrhagie par le 1399 F. Premiers résultats (*Soc. Franç. d'Urologie du Sud-Est*, février 1938, tome V).
- BOWIE. — Chemotherapy in gonorrhoea. A preliminary report on the use of 2 (para-amino-phényl-sulphonamido) pyridine, M et B 693 (*Brit. Med. Journal*, 6 août 1938, p. 283-284).
- BUCY. — Toxic optic neuritis resulting from sulfanilamide (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 septembre 1937).
- CAILLET. — A propos de l'emploi de la sulfamide dans la gonococcie masculine (*Soc. de thérapeutique*, 9 février 1938).
- Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie dans la lutte antigonococcique (*Les Sciences Médicales*, 28 février 1938).
- COKKINIS (A. J.). — Traitement de la gonorrhée par le sulfamide per os. Technique, effets toxiques sur 250 cas (*Brit. Med. Journal*, 6 novembre 1937).
- CORDONNIER (V.). — Résultats expérimentaux au sujet des produits organo-soufrés (*Soc. de dermat. et syph.*, 10 novembre 1938, p. 1724).
- CREAN (T. E.). — Prontosil in the treatment of gonorrhea (*Lancet*, 16 octobre 1937).
- CUILLERET (P.). — A propos du traitement de la blennorrhagie aiguë par l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine (*Soc. de dermat. et syph.*, 10 novembre 1938, p. 1715-1724).
- DAWIDOWICZ. — Un cas de méthémoglobinémie au cours du traitement par l'antistreptine (*Warszawskie Czazopismo Lekarskie*, 24 juin 1937, n° 23).
- DECOUX (J.). — Sulfanilamide (*Journal Belge d'Urologie*, décembre 1937, p. 548-564).
- DEES et COLSTON. — Emploi des sulfamides dans le traitement des affections gonococciques (*Journal of American Medical Association*, 29 mai 1937, p. 1855).

- DELAUNAY. — Quelques considérations sur la para-amino-phényl-sulfamide dans le traitement des gonococcies (*Gazette médicale de Nantes*, décembre 1937).
- DELETANG (R.). — La sulfamide et ses dérivés (*Pharmacie et Laboratoire*, n° 8-9 et 10, août-septembre-octobre 1938).
- DISCOMET (G.). — Sulphaenoglobinaemia following sulphanilamide treatment (*Lancet*, 13 mars 1937).
- DOUKAN (G.). — Résultats et accidents de 55 traitements par les dérivés organosoufrés (*Soc. Fr. de derm. et syph.*, 10 février, 1938).
- A propos de la chimiothérapie de la blennorragie. Traitement chez la femme par les dérivés organo-soufrés. Etude générale des accidents (*Bull. Médical*, n° 14, 2 avril 1938, p. 237).
- DUREL (P.). — Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de divers médicaments antibactériens récents (*Bull. Soc. Fr. derm. et syph.*, 4 novembre 1937, n° 8, p. 1850).
- Action dans la blennorragie du 1162 F (*Presse Médicale*, 5 janvier 1938, n° 2, p. 21).
 - Sur une nouvelle chimiothérapie de la gonococcie (*La prophylaxie antivénérienne*, n° 3, mars 1938, p. 101-132).
 - Essai de traitement de la blennorragie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine (693). (*Bulletin Soc. Franç. Derm. Syph.*, n° 6, juin 1938, p. 960-966).
 - Action de l'amino-phényl-sulfamide dans la blennorragie (*Annales des maladies vénériennes*, n° 8, août 1937).
 - Chimiothérapie antigonococcique, où en sommes-nous ? (*Bull. Médical*, n° 43, 22 octobre 1938, p. 768-770).

- Agranulocytose (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, décembre 1937, p. 2072-2077).
- L' α (para-amino-phenyl-sulfamido) pyridine (693) dans la gonococcie (*Presse Médicale*, 5 novembre 1938, n° 89, p. 1632).
- Que doit-on penser de l'action des sulfamides sur les spermatozoïdes ? (*La Médecine: dermatologie et syphiligraphie*, octobre 1938).
- ERSKINE (D.), JOHNSON (A. G.) et LLOYD (V. E.). — Sulfanilamide dans le traitement des infections gonococciques (*Brit. Med. J.*, 18 septembre 1937).
- Chemotherapy of pneumococcal and other infections (*Lancet*, n° 5988, 4 juin 1938, p. 1305-1306).
- FAVRE, GATE, JAMPON et LACASSAGNE. — Conf. chimioth. de la blennorrhagie (Paris, mars 1938).
- FAVRE, MICHEL, CHANIAL et LUGANDJ. — Conférence chimioth. de la blennorrhagie (Paris, mars 1939).
- FERNET (P.) et DUREL (P.). — Recherches sur la chimiothérapie de la blennorrhagie féminine (*Soc. Belge de Dermatologie*, 14 novembre 1937).
- FERNET (P.), DUREL (P.) et PELLERAT (J.). — Traitement de la blennorrhagie chez la femme par la chimiothérapie interne (Conf. de la chimioth. de la blennorrhagie, Paris, mars 1938).
- FERNET (P.), DUREL (P.), DUBOST (P.) et PELLERAT (J.). — Sur la pathogénie de la cyanose déterminée par les antibactériens dérivés organiques du soufre (*Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 10 novembre 1938, p. 1709-1715).
- FERNET (P.), DUREL (P.), RATNER (V.) et PELLERAT (J.). — L' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine ou corps 693 dans la blennorrhagie féminine (*Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 10 nov. 1938, p. 1701-1709).
- FRANCK (L. Y.). — Dermatose dûe au sulfanilamide (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 septembre 1937).

- FROST (L. D. B.). — Suphaemoglobinemia following anti-streptococcal chemotherapy (*Lancet*, 27 février 1937, n° 5922, p. 510).
- GAILLIOT (A.). — Les produits sulfamidés dans le traitement de la blennorrhagie (*Soc. Méd. des Praticiens*, janvier 1938).
- GATE, CUILLERET et BONDET (P.). — A propos du traitement de la blennorrhagie par l'amino-phényl-sulfamide (*Soc. Fr. Derm. Syph.*, filiale de Lyon, décembre 1937).
- GATE, CUILLERET et BONDET. — Traitement de la blennorrhagie par le para-amino-phényl-sulfamide (*Gazette Médicale de France*, 15 avril 1938, p. 431-434).
- GATE et CUILLERET. — A propos du traitement de la blennorrhagie par le para-amino-phényl-sulfamide et ses dérivés. Résultats obtenus dans le service de dermatologie de l'Antiquaille de septembre 1937 à février 1938 (*Soc. Franç. Derm. et Syph.*, filiale de Lyon, février 1938).
- Conférence de chimiothérapie de la blennorrhagie (*La prophylaxie antivenérienne*, mars 1938).
- GATE, CUILLERET, PELLERAT et PEISSEL. — Traitement de la blennorrhagie par le 693. Résultats obtenus dans le service de dermatologie de l'Antiquaille de janvier 1938 à janvier 1939 (*Soc. Fr. Derm. Syph.*, filiale de Lyon, janvier 1939).
- Conférence de chimiothérapie de la blennorrhagie (mars 1939).
- GAUDINO (M.). — Prophylaxie de la blennorrhagie (*Se-mainne Médicale*, 24 février 1938, p. 421-429).
- GIRARD (R.), DUREL et GALLIX. — Action du para-amino-phényl-sulfamide donné par voie exclusivement buccale dans la blennorrhagie masculine et féminine (*Bull. Méd.*, 20 octobre 1937).

- GLEYS (P.). — Action sur le sang des dérivés de l'aniline (Académie de Médecine, 23 novembre 1937).
- GOODMAN (M. H.) et LÉVY (C. S.). — Eruption during administration of sul fanilamide (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 septembre 1937).
- GOUGEROT (M.). — Rapport présenté à l'Union Internationale contre le péril vénérien (Alger, avril 1938).
- GROXJEAN. — Soleil et sulfanilamide (*J. Amer. Med. Ass.*, 23 octobre 1937).
- GUILLAND, VALLÉE et BOURGOIN. — La sulfamidothérapie antigonococcique (*Bull. Médical*, 22 janvier 1938).
- HAGUENAU (P. O.) et BLAKE (F. G.). — Réaction fébrile spécifique due à la sulfanilamide (*J. Amer. Méd. Assoc.*, 28 août 1937).
- HALPERN et DUBOST. — Relation entre l'équilibre acido-basique du sang et la formation de méthémoglobine (*La Médecine*, septembre 1938, p. 729).
- HANSCHHELL. — Sulfanilamide dans les infections gonococciques (*Brit. Med. J.*, 25 septembre 1937).
- HARVEY (A. M.) et JANAWAY (C. A.). — The development of acute hemolytic anemia (*The J. of the Am. Med. Assoc.*, 3 juillet 1937).
- HEITZ-BOYER, NITTI et TREFOUEL. — Une nouvelle médication contre la blennorrhagie: di (para-acétyl-amino-phényl-sulfone) ou 1399 F (*J. d'Urologie Méd. et Chir.*, n° 1, janvier 1938).
- HÉROLD (R. D.). — Treatment of gonorrhea and other infections in the urinary tract with sulfanilamide (*Urologic and Cutv. review*, juillet 1937).
- HOARE. — Utilisation du sulfanilamide et du 693 dans la prophylaxie de la blennorrhagie (*Lancet*, 14 janvier 1939).
- JAUBERT et MOTZ. — Action inhibitrice de la sulfamide sur les spermatozoïdes (*Bull. Soc. Fr. d'Urologie*, 21 février 1938, p. 60-64).

JAUSION (H.). — Essai de traitement de la blennorragie par les injections intramusculaires et intraveineuses d'un dérivé soluble de la benzylamino-phényl-sulfamide (*Soc. Fr. Derm. Syph.*, 4 novembre 1937).

— Conférence de chimiothérapie de la blennorragie (Paris, mars 1938).

JAUSION, GIRARD, PECKER et KOUCHNER. — La polychimiothérapie dans les états gonococciques (*Gazette Méd. de France*, 1^{er} déc. 1937).

JENNINGS (G. H.) et SOUTHWELL-SANDER (G.). — Anaemia and agranulocytosis sulphanilamide therapy (*Lancet*, 16 oct. 1937, n° 5955).

JOBST. — Valeur des préparations sulfamido-benzoliques dans le traitement de la blennorragie (*Orvosi Hetilap*, 26 nov. 1938).

KELLNER (K.). — Etudes sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine (*Thèse Paris*, 1936).

KOHN. — Anœmia during treatment with sulfanilamide (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 septembre 1937).

LAFONT. — Evolution de la thérapeutique de la blennorragie par les sulfamides pendant le 2^e semestre 1938 (*Progrès Médical*, 21 janvier 1939).

LARDAT. — Sulfanilamide dans l'urètre (*J. d'Urologie*, janvier 1938).

LAURENT. — Conf. chimioth. de la blennorragie (Paris, mars 1938).

LAVENANT. — Des avantages et des inconvénients du para-amino-benzène sulfamide (*Soc. Méd. de Paris*, 11 février 1938).

LE LOUTRE (R.). — Réflexions sur les sulfamidés (*Maroc Médical*, janvier 1939, n° 199, p. 21-22).

LEPINAY. — Situation de la thérapeutique antigonococcique par les sulfamides (693) (*Maroc Médical*, décembre 1938).

LEVADITI (C.). — Traitement de la blennorrhagie par les composés benzéniques (*Soc. Méd. Paris*, 11 février 1938).

— Réflexions sur le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes (*Presse Méd.*, 13 avril 1938, n° 30, p. 572-575).

— Rapport à la Conférence de chimioth. de la blennorrhagie (Paris, mars 1938).

LINSER. — Uber gonorrhoeotherapie unter Besonderer Berücksichtigung der Prontosibehandlung (Ger. f. Natur und Heilkunde. Dresde. Séance du 27 janvier 1936, In *Med. Klinik*, 1936, n° 33, p. 1120-1121).

LONG et BLISS. — *Journal of chemotherapy* (1937, tome 14, p. 31).

— *Arch. Surg.* (1937, n° 34, p. 351).

— Para-amino-benzène-sulfonamide and its derivatives (*J. Am. Med. Assoc.*, janvier 1937, n° 1, volume 108).

MARCEL. — A propos de la chimiothérapie buccale nouvelle de la blennorrhagie, premières impressions (*Soc. de Médecine de Paris*, 11 février 1938).

MARSHALL, EMERSON et CUTTING. — Para-amino-benzène-sulfamide (absorption, élimination). (*J. Amer. Méd. Assoc.*, 20 mars 1937).

MARSHALL et WALZL. — Cyanose due au sulfanilamide (*Bulletin Johns Hopkins Hospital*, août 1937).

MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (Annales médico-chirurgicales, 16 mars 1938, p. 105, n° 3).

MARTINEZ. — Traitement chimiothérapique actuel de la blennorrhagie (*Semana medica espagnole*, 22 octobre 1938).

- MENVILLE et ARCHINARD. — Skin eruptions patients receiving sulfanilamide (*J. Amer. Méd. Assoc.*, 25 septembre 1937).
- MICHIE et WEBSTER. — Gonoccal ophthalmia treated with 2 (para-amino-benzène-sulphonamido) pyridine (*Lancet*, n° 5998, 13 août 1938, p. 373).
- MILIAN. — *Bull. Derm. et Syph.*, 4 novembre 1938.
— Rapport conf. chimioth. de la blennorragie (Paris, mars 1938).
- MODEL. — Agranulocytoses and para-amino-benzène sulfonamide (lettre au rédacteur du *Brit. Med. J.*, 7 août 1937).
- MONTE SALVIN. — Hypersensibilité au sulfanilamide (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 sept. 1937).
- MORTON WHITBY. — Sulfanilamide dans les infections gonococciques (*Brit. Med. J.*, 23 octobre 1937).
- MOTZ (C.). — Résultats à l'hôpital Saint-Louis de 1000 cas d'urétrites gonococciques (*Journal d'Urologie*, septembre 1935).
- NEWMAN (B. A.) et SHARLIE (H.). — Sulfanilamide: agent photosensibilisateur de la peau (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 septembre 1937).
- O'HANLON. — Sulfanilamide dans les infections gonococciques (*Brit. Med. J.*, 30 octobre 1937).
- ORR. — Les sulfamides dans le traitement de la gonorrhée (*Canadian Med. Assoc.*, volume XXXVII, n° 4, octobre 1937).
- PALAZZOLI et BOVET (D.). — Chimiothérapie de la blennorragie par les dérivés organiques du soufre (1162 F et 1399 F) (*Presse Médicale*, 19 janvier 1938).
- Conduite du traitement chimiothérapique de la blennorragie à l'aide des composés soufrés organiques (1162 F et 1399 F) (*Paris Médical*, 12 mars 1938).

- Les applications récentes de la chimiothérapie dans le traitement de la blennorrhagie (*Ann. Méd. Chirurg.*, t. III, n° 3, mars 1938, p. 90-101).
- Traitement de la blennorrhagie aiguë et chronique par la di (para-acétylamino-phényl-sulfone) (*Soc. d'Urologie*, 20 déc. 1937, in *Bull.* n° 3, mars 1938, p. 224-250).
- PARENTIE (M.). — La chimiothérapie de la gonococcie (*Gazette des hôpitaux*, n° 59, 24 juillet 1937).
- PATON (P. J.) et EATON. — Sulphaemoglibinoemia and methaemoglobinoemia following administration of para-amino-benzène-sulfamide (*Lancet*, 15 mai 1937).
- PAUTRIER et LAUGIER. — Premiers résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie par les nouveaux corps chimiques (*Soc. Derm. Syph.*, filiale de Strasbourg, mars 1938).
- Rapport à la Conf. chimioth. de la blennorrhagie (Paris, mars 1938).
- Rapport à la Conf. chimioth. de la blennorrhagie (Paris, mars 1939).
- Nouveaux résultats obtenus dans le traitement de la blennorrhagie par les sulfamides: 1399 F et 693 (*Soc. Derm. et Syph.*, filiale de Strasbourg, 20 novembre 1938).
- PELLERAT (J. P.). — Chimiothérapie sulfamidée ou sulfonée de la blennorrhagie féminine (1162 F et 1399 F) (*Thèse Paris*, 1938).
- PINARD, CHICHE et LÉVY (F. M.). — Blennorrhagie et sulfamides (*Soc. Méd. Paris*, 11 février 1938).
- RAVINA (A.). — Indications et accidents du para-amino-benzène-sulfamide (*Presse Médicale*, 2 mars 1938).
- ROBERTSON (M. G.). — 100 cas de blennorrhagies traitées par les sulfamides (*Brit. Med. Journal*, 24 décembre 1938).

- RESTOUEIX. — Rapport de Viollet : sur un cas de mort subite au cours de la médication sulfamidée (*Soc. d'Urologie*, 11 juillet 1938).
- REUTER. — The use of sulfanilamide in the treatment of gonorrhea (*Med. Annals of the district of Columbia*, mai 1937, n° 5).
- RONZEAUD (R.). — Essais de traitement de la blennorragie et d'infections urinaires par les sulfamides et les sulfones (*Thèse Paris*, 1938).
- ROPER. — Sulfanilamide dans le traitement de la gonorrhée (*Lancet*, 13 novembre 1937).
- RUSSEL et HERROLD. — Traitement des gonococcies et autres infections urinaires par la sulfanilamide (*The urology and cutaneous review*, juillet 1937).
- SABY, BLANC et ROUVIER. — Résultats du traitement de 40 blennorragies traitées par le para-amino-phényl-sulfamide (*Soc. de Derm. et Syph.*, 10 nov. 1938).
- Conférence de chimioth. de la blennorragie (Mars 1938, Paris).
- SABY et DUVAL. — Statistique concernant 72 cas de blennorragie masculine traités par le 693 (Conf. de chimioth. de la blennorragie, Paris, mars 1939).
- SAUPHAR. — Les corps antigonococciques en clinique (*Soc. de Méd. de Paris*, 11 février 1938).
- SCHACHTER. — Les polynévrites sulfanidiques (*Gazette des Hôpitaux*, n° 100, 14 décembre 1938, p. 1609-1612).
- SCHERBER et DONET. — Traitement de la blennorragie des deux sexes par l'uliron par voie orale (*Wiener Med. Woch.*, 1937, n° 51).
- SCHONBERG. — Eruption purpurique et scarlatiniforme survenue après la sulfanilamide (*J. Amer. Med. Assoc.*, 25 septembre 1937).
- SCHREUS. — *Dusseld. dermatol. Verein.* 11 novembre 1937.
- *Med. Welt.*, 1938, n° 1, p. 11.

SCHWENTKER (F. F.), GEIMAN (S.). — Eruption dûe au sulfanilamide (*Bull. Johns. Hopkins hospital*, août

SNYERS. — *Ann. Soc. Méd. Chri. Liège* (1936, p. 105).
1937).

— *Soc. Méd. des Praticiens* (janvier 1938).

— Le traitement de la blennorragie (*Soc. de Méd. de Paris*, 11 février 1938).

SPIETHOFF. — Chimiothérapie de la gonorrhée (*Deutsch. Med. Woch.*, 29 juillet 1938; Analyse dans la *Presse Médicale* du 1^{er} mars 1939).

TANT. — Le traitement de la blennorragie par le para-amino-phényl-sulfamide (*Revue de thérapeutique*, octobre 1937, n° 12).

— Le traitement de la blennorragie par le para-amino-phényl-sulfamide (*Bruxelles Médical*, 3 octobre 1937).

TARBELL. — Le sulfanilamide doit être utilisé prudemment *New-Jersey, Med. Soc. J.*, août 1937).

TORRES (Léon). — *Thèse Paris*, 1938.

TOURAINÉ, DUREL et BAUDOIN. — Agranulocytose par le 1162 F (*Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 9 décembre 1937, n° 8).

UNION MÉDICALE DU CANADA. — Février 1938 (p. 136-137).

VERNES (A.), PALAZZOLI (M.) et GIARD (R.). — La chimie aurait-elle partie gagnée contre le gonocoque (*Archives de l'Institut prophylactique*, tome X, n° 3, 1938).

YOUNG. — Agranulocytosis and para-amino-benzène-sulphonamide (*Brit. Med. J.*, 17 juillet 1937).

2. — ETUDE SPECTROGRAPHIQUE
DE L'ULTRA FILTRAT DU SERUM SANGUIN
AU COURS DE LA THERAPEUTIQUE SULFAMIDEE

Pour la partie technique de cette étude (appareillage, principe, etc.) on consultera :

TOUSSAINT (P. J.). — Contribution à l'étude spectrophotométrique de l'ultra-filtrat du sérum sanguin ; de la rétention azotée dans les néphrites (Lyon, *Thèse de Médecine*, 1939).

Par ailleurs, on pourra consulter :

DHERE (Ch.). — Recherches spectrographiques sur l'absorption des rayons ultra-violets par les albuminoïdes, les protéïdes et leurs dérivés (*Thèse de doctorat ès-sciences*, Fribourg, 1909).

HENRI (V.). — Etudes de photochimie (Gauthier-Villars, Paris, 1919).

FLORENCE (G.). — *Bulletin de la Société de Chimie* (8 novembre 1931).

FLORENCE (G.) et DRILHON (A.). — Absorption dans l'ultraviolet de l'ultra-filtrat sanguin (compte-rendu Acad. des Sciences, 17 janvier 1938).

— Spectrophotométrie dans l'U. V. des sérums d'oiseaux (compte-rendu Soc. de Biologie, 1938, n° 128, p. 61).

FLORENCE (G.), DRILHON (A.) et TOUSSAINT (P.). — Sur les spectres d'absorption dans l'U. V. des ultra-filtrats sanguins (Compte-rendu Soc. Biologie, 1938, n° 127, 872).

FLORENCE (G.) et DRILHON (A.). — Spectrographie dans l'ultraviolet des sérums de poissons (Compte-rendu Soc. Biologie, janvier 1939, p. 129).

FLORENCE (G.), RATHERY (F.), DRILHON (A.) et TOUSSAINT (P.). — Contribution à l'étude des rétentions dans les insuffisances rénales. Examen spectrophotométrique de l'ultra-filtrat sanguin (*Presse Médicale*, n° 38, 13 mai 1939, p. 721-725).

3. — LA BLENNORAGIE DANS L'ARMÉE

BATUT (L.). — La syphilis et les maladies vénériennes dans le XV^e corps d'armée et en particulier à Marseille. (*Bull. de la Soc. Méd. Chirurg. de la Drôme*, année 1911, XII, p. 147-161).

BORNE. — Hygiène du soldat permissionnaire à Paris. Prophylaxie des maladies contagieuses (*Paris Médical*, 1916-1917, XXI, p. 133-136).

LEMOINE. — Traité d'hygiène militaire (Paris, 1911).

MARVAUD. — Les maladies du soldat (1894).

Mémoires de Médecine, de Chirurgie et de Pharmacie militaires :

DESRUELLE (1828, tome XXV, p. 1).

DEBENEY (1850, tome LIV, p. 315).

DELORME (1885, tome V, p. 15).

PUEL (1825, tome XVI, p. 40).

VAIDY (1893, tome XIII, p. 277).

MORVAN (M.). — Contribution à l'étude du traitement de la blennorrhagie aiguë. Applications à l'armée (*Thèse Paris*, 1935).

PAUTRIER. — Organisation des hôpitaux militaires de vénériens (*Annales de dermatologie et syphiligraphie*, Paris, 1916-1917, VI, p. 233-256).

VEDEL. — Mesures de prophylaxie prises ou à prendre contre les maladies vénériennes dans les corps de troupe et dans les établissements relevant des divers services de l'armée (*Montpellier Médical*, 1916, XXXIX, p. 316-331).

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION ET PLAN	11
<i>Chapitre premier.</i> — Historique de la chimiothérapie antigonococcique	15
<i>Chapitre II.</i> — Les dérivés sulfamidés	21
<i>Chapitre III.</i> — Expérimentation clinique	27
A. — Les résultats obtenus avec le 1162 F....	27
1. — Chimiothérapie sans lavages	27
2. — Chimiothérapie avec lavages	33
B. — Les résultats obtenus avec le 1399 F....	36
C. — Les résultats obtenus avec le 693.....	40
D. — Incidents et accidents observés avec le 1162 F et le 1399 F.....	61
E. — Incidents et accidents observés avec le 693.	82
<i>Chapitre IV.</i> — Etude spectrophotométrique de l'ultra-filtrat du sérum au cours de la théra- peutique sulfamidée	89
<i>Chapitre V.</i> — Commentaires	101
<i>Chapitre VI.</i> — Intérêt des dérivés sulfamidés dans l'armée	111

I. — Le traitement de la blennorragie dans l'armée avant la découverte des dérivés sulfamidés	111
II. — Le traitement de la blennorragie dans l'armée après la découverte des dérivés sulfamidés	121
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	125
BIBLIOGRAPHIE	131
1. — Le traitement de la blennorragie par les sulfamides	131
2. — Etude spectrographique de l'ultra-filtrat de sérum sanguin au cours de la thérapeutique sulfamidée	144
3. — La blennorragie dans l'armée	145

